FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1914 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **Henri VIGNES**

Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

NOTES ET RECHERCHES

SUR

LA MENSTRUATION

Président : M. PINARD, *professeur.*

PARIS

VIGOT FRÈRES, EDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1914

A MON PÈRE, Le Docteur L. VIGNES

Ancien président de la Société d'ophtalmologie de Paris,
mon premier maître.

A MA MÈRE

ET A TOUS LES MIENS

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Externat

M. le Pr Kirmisson ;

M. le Dr Demoulin et M. le Pr agrégé Mauclaire ;

M. le Pr Debove ;

M. le Dr Gasne (*in memoriam*) ;

M. le Dr Bonnaire.

Internat provisoire

M. le Pr agrégé Jeannin ;

M. le Dr Milian ;

M. le Pr Reclus.

Internat

M. le Dr Potherat ;

M. le Dr Boissard et M. le Dr Launay ;

M. le Pr agrégé Tuffier ;

M. le Dr Bonnaire, accoucheur, professeur en chef de la Maternité.

A MM. P. Bazy, Morax, Rénon, Reynier, Bouglé (*in memoriam*), Brindeau, Castaigne, Descomps, Funck-Brentano, Guibé, Jousset, Macé, Marcille, Rathery, Roux-Berger, Sainton, Veau, Wiart ;

Mlle Hiernard, sage-femme en chef de la Maternité de Paris ;

MM. L. Bazy, Jean Ferrand, Pouliot.

A M. le Pr Fabre (de Lyon).

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

MM. Salimbeni, Gery, Masson (Institut Pasteur), Monvoisin (Ecole d'Alfort).

A M. le Professeur PINARD

Au maître illustre qui m'a fait le très grand honneur de présider ma thèse.

NOTES ET RECHERCHES

SUR LA MENSTRUATION

INTRODUCTION

« Je ne puis pas ne pas reconnaître à l'hémorragie menstruelle un rôle spécial dans l'organisme. »

ARAN.

Nous connaissons mal le rôle précis de la menstruation et son mécanisme. Autrefois on considérait que les femmes étaient naturellement pléthoriques pour pouvoir donner aux enfants le trop-plein de leur sang, lequel, en dehors de la gestation, s'écoulerait par l'hémorragie cataméniale : « *Menses prima fœtus materia* » (Aristote). D'autres auteurs voyaient, dans la menstruation, un exutoire.

A partir de 1830, divers travaux anatomiques ont fait connaître l'ovulation spontanée et sa périodicité. On a immédiatement rapproché les deux phénomènes périodiques de la sphère génitale, ovulation et menstruation, et on a supposé que le plus important des deux déterminait l'autre. Un certain nombre d'autopsies pratiquées au moment de l'époque menstruelle avaient conduit Gendrin, Négrier, Coste, Raciborski à affirmer que la rupture du follicule coïncidait avec l'hémorragie utérine et la déterminait.

On est arrivé ainsi à considérer la menstruation comme un épiphénomène de la ponte ovulaire mensuelle. « La menstruation de la femme est la conséquence de l'ovulation spontanée... Les ovules mûrs non utilisés par la fécondation sont expulsés par les seuls efforts de la nature. Il s'opère à cette occasion chez la femme un grand travail physiologique dans un des ovaires et dans la matrice qui se termine des deux côtés par une hémor-

ragie : celle de l'utérus constitue précisément ce qu'on appelle les règles. » (Raciborski, p. 6.) Les règles résultent donc d'une congestion par sympathie.

Des recherches histologiques récentes ont montré que l'ovulation précède notablement la menstruation : la théorie de Raciborski se fondait donc sur un rapport chronologique très contestable. On se demande alors ce que signifie cet écoulement qui se produit si tardivement.

Certes, il faut toujours en revenir à ce que « le travail de l'ovaire est l'acte initial auquel se lient par synergie la turgescence de l'utérus et l'écoulement sanguin » (Jacquemier) ; aussi a-t-on pensé que la congestion utérine se développait après la ponte pour préparer la nidation. L'hémorragie témoignerait en quelque sorte la déception de la muqueuse non utilisée. Dans cet ordre d'idées, M. Pinard en est venu à ne plus considérer la menstruation comme une fonction, mais comme un accident, une hémorragie banale consécutive à l'avortement d'un ovule non fécondé.

Pourtant, un certain nombre de faits cliniques nous donnent à penser que la menstruation agit comme ferait une saignée thérapeutique, c'est-à-dire en désintoxicant. Velpeau, contrairement à la majorité de ses contemporains, en faisait une fonction excrétoire, et il cite un grand nombre d'auteurs qui ont professé la même opinion. Près d'un demi-siècle plus tard, Tarnier conclut que nous ignorons les causes des règles, mais qu'il est vraisemblable de penser à une fonction excrétoire. A vrai dire, nous sommes habitués à voir la désintoxication se faire par l'élimination de produits solubles dans les urines et accessoirement dans les sueurs ; de plus la théorie des exutoires a donné lieu à un grand nombre d'exagérations ; aussi une telle hypothèse est-elle difficilement admise.

Je crois cependant qu'on peut proposer une révision de cet ostracisme, en se fondant sur l'étude des résultats obtenus après les greffes ovariennes.

Lorsque j'étais l'interne de M. Tuffier, j'ai observé à diverses reprises un certain nombre de femmes, qui avaient eu des greffes ovariennes avec conservation de l'utérus ; j'ai été très frappé de la rapidité avec laquelle leur état s'améliorait dès le retour de la menstruation. A vrai dire l'importance des troubles que détermine la castration est très variable : M. Delbet en a fait une critique très serrée dans le *Traité de Pathologie générale*. Il n'en est pas moins étonnant, quelle que soit l'intensité des accidents, de les voir disparaître en quelques heures et il semble raisonnable

d'attribuer cette disparition au rétablissement de la fonction menstruelle plutôt qu'à une mystérieuse action catalytique de l'ovaire.

J'ai été amené ainsi à étudier d'une façon plus générale l'existence et le mécanisme de la désintoxication menstruelle.

Mon très cher maître, M. Salimbeni, m'a mis à même de faire cette étude dans son laboratoire. Je le prie d'agréer l'expression de mon affection et de ma reconnaissance pour sa bienveillance constante.

Je tiens aussi à remercier de tout cœur ceux qui m'ont aidé au cours de mon travail : Géry, préparateur à l'Institut Pasteur; Lévy-Darras, interne des hôpitaux de Paris; Brousseau, interne des asiles d'aliénés de la Seine; Couvreux; M. Choay, fabricant de produits opothérapiques; M. Grollet secrétaire général de la Société de pathologie comparée; M. Lermat, vétérinaire à Montrouge; et enfin M. Couvelaire, qui m'a forcé à me critiquer moi-même d'une façon plus serrée que je ne l'avais fait en une première rédaction et à formuler mes hypothèses avec assez de restrictions pour qu'elles puissent s'accorder avec les données de la clinique.

BIBLIOGRAPHIE

Aran. — Leçons cliniques sur les maladies de l'utérus. Paris, 1848, p. 283.

Jacquemier. — Manuel des accouchements. 1846, p. 124.

Pinard. — La menstruation dans ses rapports avec l'ovulation, la fécondation, la gestation et l'allaitement. *Le Bulletin médical*, 11 décembre 1909, p. 1121.

Raciborski. — Traité de la menstruation. Paris, 1868. 1re partie, chap. 1 et 2. *passim*.

Tarnier et Chantreuil. — Traité de l'art des accouchements. 1882, tome I, p. 159.

Velpeau. — Traité complet de l'art des accouchements. Paris, 1835, tome I, p. 123.

CHAPITRE PREMIER

Caractères de la période menstruelle.

> Il existe, avant la période menstruelle, une véritable période prémenstruelle, et c'est même elle qui, au point de vue clinique, a le plus d'importance. (F. Bezançon.)

La menstruation est une hémorragie utérine périodique. — Sous le nom de menstrues, on désigne une perte de sang qui se produit au niveau de la muqueuse utérine et se reproduit en moyenne tous les vingt-huit jours, de la puberté à la ménopause.

Cet écoulement est précédé et suivi d'un écoulement de mucus.

La quantité de sang perdue à chaque époque menstruelle est mal déterminée : des recherches minutieuses de Hoppe Seyler donnent pour la femme adulte le chiffre moyen de 37 cm^3, assez inférieur aux chiffres classiques (200 gr., Burdach).

La menstruation existe chez certains singes. Un grand nombre de femelles présentent au moment du rut des écoulements sanguinolents qui, comme les règles, sont périodiques, du moins dans les espèces où l'ovulation est spontanée.

L'hémorragie menstruelle s'accompagne d'une modification de la crase sanguine. — Carnot et Deflandre, examinant pendant plusieurs mois quatre femmes, ont vu à chaque période des variations rapides et considérables de la crase sanguine. Au début, il se produit une baisse rapide des érythrocytes, qui peut atteindre et dépasser un million; cette baisse se continue avec une moindre intensité; enfin, après la cessation des règles, il se produit une réascension progressive moins rapide, qui dure environ dix jours.

Hoppe-Seyler constate que pendant la menstruation la quantité d'hémoglobine baisse de 1 à 2 0/0.

D'autres auteurs ont étudié les modifications de la période prémenstruelle en même temps que celles de la menstruation. De ces travaux on peut déduire que les modifications observées ne sont pas liées seulement au fait de l'hémorragie. Anna Pœlzl trouve dans dix cas sur dix-sept des modifications de la formule

hématologique; il y a une augmentation du nombre des globules rouges, le jour qui précède la menstruation, puis diminution. La quantité des leucocytes diminue dès le début de l'écoulement pour regagner à la fin son chiffre primitif. Pendant tout ce temps l'hémoglobine reste au même taux et ne suit pas la courbe des érythrocytes.

Hénocque avait vu une légère ascension de l'hémoglobine (1 o/o) le jour qui précède la menstruation.

Ricca Barberis signale au cours de la semaine prémenstruelle une diminution notable de l'hémoglobine et une augmentation des lymphocytes, puis à la fin des règles une seconde diminution de l'hémoglobine avec diminution du nombre des érythrocytes et augmentation des polynucléaires. Ces modifications se produisent même en cas d'aménorrhée. L'auteur en conclut qu'elles sont liées à l'ovulation et non pas à la saignée menstruelle.

Pour Marbé, les hématies diminuent dans la période prémenstruelle et la diminution maxima a lieu le dernier jour de cette période. Pendant la menstruation la quantité augmente peu à peu et a son maxima qui dure un seul jour, le jour de la fin des règles. Pour cet auteur, il faut rapprocher ce fait de l'hyperglobulie déterminée par l'opothérapie ovarienne (Etienne et Spillman) et de l'hypoglobulie de castration et on peut dire qu'il existe de l'hypoovarie pendant la période prémenstruelle et de l'hyperoovarie pendant la période menstruelle.

Téobaldo Soli a trouvé l'hémoglobine diminuée avant la menstruation, augmentée pendant et diminuée après. Le fer diminue pendant la période menstruelle, augmente à la fin et diminue à nouveau dans les jours qui suivent. Les deux courbes ne sont pas parallèles, les variations de l'hémoglobine précèdent celles du fer. Pendant toute la durée de la période intermenstruelle, les taux de l'hémoglobine et du fer restent stationnaires. La première baisse de ces taux serait due à l'ovulation et la seconde à l'hémorragie.

Cappone a cherché les variations du poids spécifique du sang; ce poids augmente un peu avant la menstruation, baisse beaucoup au début, remonte jusqu'à la fin et redescend d'une façon moins sensible dans les jours suivants.

Cantoni a étudié la teneur en albuminoïdes du sérum, et a vu une augmentation légère et passagère au moment de la phase maxima de la période hémorragique. Il suppose que cette augmentation est analogue à l'augmentation passagère que Schœ-

nich a observée dans les saignées immédiatement avant la période d'hydrémie. Il a également recherché, s'il existait des modifications de l'alcalinité du sang et n'en a pas constaté?

Grâce à l'obligeance de M. Lermat, j'ai pu étudier sur des vaches laitières, chez des nourrisseurs de Montrouge, les modifications du nombre des leucocytes au moment du rut. J'ai pratiqué ces numérations le premier jour des chaleurs et huit jours plus tard à la même heure. Chez une vache meusienne j'ai trouvé 6.176 leucocytes puis 4.511; chez deux vaches normandes, j'ai trouvé respectivement 2.498, puis 2.845 et 2.845, puis 3.470; enfin, chez une quatrième, j'ai trouvé les deux fois le même chiffre.

Le sang menstruel ne coagule pas. — Le sang menstruel a une consistance poisseuse. (Potocki et Branca.) De plus, il est incoagulable.

Cristéa et Deck le recueillant dans l'utérus ont vu que, vingt-quatre heures après, il n'était pas coagulé. Pourtant le sang de la circulation générale aurait sa coagulation et sa teneur en chaux normale. Une piqûre faite au muscle utérin donne un sang qui coagule normalement. Le défaut de coagulation serait dû à une absence de fibrin-ferment, car si on ajoute un peu de sang normal, la coagulation est instantanée. Schickele a trouvé dans le corps jaune, l'ovaire et l'utérus une antithrombine.

Keiffer émet l'hypothèse que l'épithélium utérin laisse filtrer le sang menstruel d'une façon élective et que, normalement, il retient la fibrine ou le fibrinogène comme le rein normal retient l'albumine.

Blair Bell, examinant le sang de douze cas d'hématocolpos récents, n'a jamais trouvé de fibrinogène ni de fibrin ferment. D'autre part, pour lui, les sécrétions utérines ou vaginales ne contiennent rien qui puisse détruire le ferment : en effet, si on ajoute au liquide du sérum et du fibrin ferment, la coagulation est instantanée. De plus, si on mélange du sang défibriné de mouton avec du liquide d'hématocolpos et qu'on prenne huit gouttes de ce mélange pour les mettre dans du plasma normal, on obtient la coagulation de plasma, ce qui prouve qu'il n'y a pas d'antithrombine.

Kiutsu a produit une coagulation rapide du sang humain avec des extraits aqueux de corps jaune frais et il pense qu'une telle action expliquerait l'arrêt de l'hémorragie menstruelle et peut-être aussi l'arrêt du saignement au niveau du follicule qui vient de se rompre.

Cependant, la quantité de sang perdue peut être influencée par la coagulabilité du sang de la circulation. M. Weill a insisté récemment sur ce fait et il a montré qu'un retard de la coagulabilité et une augmentation du temps de saignement peuvent s'accompagner de métrorrhagies. Dans les cas qu'il a observés, le trouble de la coagulation semblait en rapport avec des lésions hépatiques.

Birnbaum et Osten pensent aussi que la coagulation est de cause générale. Ils ont démontré que le mucus cervical, bien loin d'être un agent anti-coagulant, comme l'enseignent les auteurs classiques, active au contraire la coagulation. Pour eux, à l'époque menstruelle, le sang a une moindre coagulabilité. Ils l'ont démontré au moyen du procédé de Moravitz en faisant agir du sérum de femme sur une solution de fibrinogène pur de cheval. Pendant la menstruation, la coagulation a été deux fois plus lente que normalement. Ils ont retrouvé cette diminution chez les métrorrhagiques et l'attribuent soit au manque de ferment, soit à l'hydrémie.

Il existe dans la période prémenstruelle des phénomènes congestifs au niveau des organes génitaux. — Au moment de la menstruation, il existe une congestion active de tout l'appareil menstruel. L'utérus, d'après les classiques, augmente de volume d'un quart ou d'un tiers et nous verrons quelles importantes modifications histologiques constituent le substratum de cette hypertrophie. L'ovaire hernié ou greffé augmente de volume d'une façon considérable. Les trompes semblent s'allonger et les ligaments larges sont gonflés en érection, et la mobilité utérine est diminuée. Le vagin et la vulve sont tuméfiés, sécrétants et prurigineux. Villemin a vu que la paroi abdominale saigne abondamment dans les trois jours qui précèdent les règles et que l'hémostase peut devenir très difficile. Mon maître Tuffier m'a montré que la congestion péri-génitale s'étendait au tissu cellulaire banal dans lequel on greffe un ovaire.

Tous ces phénomènes congestifs ont été merveilleusement suivis par Stapfer. Celui-ci, par la pratique du toucher-palper-massage quotidien, a observé leur évolution et, de la quantité considérable de faits recueillis, a pu tirer des lois cliniques dont l'intérêt est extrême. Nous allons les rappeler en un bref schéma. Au cours de la première semaine, c'est-à-dire pendant les règles et si toutes choses sont normales, l'utérus est diminué, contrairement à l'opinion des auteurs classiques (qui pratiquent peu le toucher pendant cette période); les annexes sont introuvables

et les ligaments souples. Au cours du deuxième septénaire, à la vague artérielle succède un molimen veineux : gros utérus, œdème pelvien, augmentation de volume d'un ovaire, aggravation des prolapsus, irréductibilité des déviations. Au cours du troisième septénaire, une nouvelle vague artérielle se produit et souvent, au début, les femmes « marquent ». Les phénomènes qui précèdent ces « règles de quinzaine » et qui se placent à la fin du deuxième septénaire ont été décrits sous le nom de « dysménorrhée intercalaire ». Stapfer (page 4) donne une bibliographie très complète de ces règles de quinzaine. Enfin, dans le quatrième septénaire, on observe un second molimen, un empâtement pelvien à la fin duquel s'amorce la congestion active cataméniale (1).

Il existe une tendance de l'organisme à la fièvre prémenstruelle. — De très nombreux auteurs admettent l'existence d'une fièvre menstruelle (Bordeu, Wunderlich, Trousseau) ; Mlle Francillon, de l'examen de dix courbes, n'a pu tirer aucune donnée constante et elle conclut que les élévations thermiques signalées sont dues à une affection chronique latente et tout spécialement à la tuberculose.

Giles a observé cinquante périodes menstruelles chez quarante-cinq malades. La courbe qu'il a tracée, et qui correspond à deux autres courbes construites avec les observations de Jacobi et de Reuil, montre que la température est minima au milieu de la période intercalaire et qu'elle a son maximum deux jours avant la menstruation.

La veille des règles, il y a une chute soudaine et vers la fin de la période une autre chute.

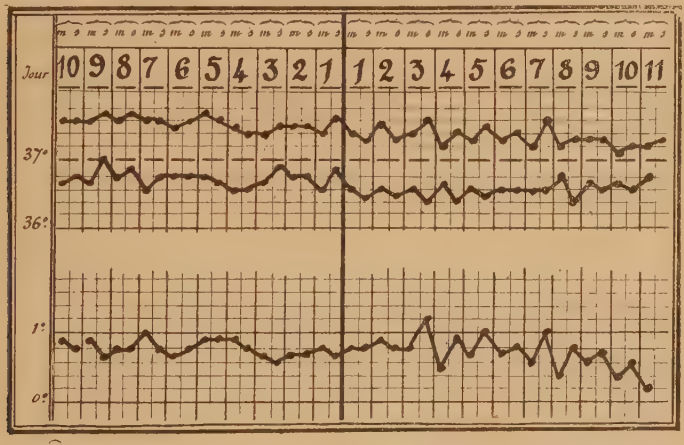
Riebold, prenant pendant deux ans la température de deux mille malades durant les six jours qui précèdent la menstruation, a trouvé quatre-vingt-sept femmes qui, dans les trois derniers jours de cette période, ont eu une augmentation d'au moins un 1/2 degré. Sur le nombre, il y avait trente-sept tuberculeuses. Les autres étaient des convalescentes, des nerveuses, des utérines, des tabétiques, des cancéreuses. Il a observé également une légère ascension le dernier jour de l'écoulement. Elle serait due, pour une part, à la résorption d'hématomes sous-épithéliaux et, d'autre part, à une exaltation de la flore microbienne causée par la disparition de la réaction acide du vagin. C'est cette infec-

(1) Cazeaux rapporte le cas de deux femmes qui venaient par supercherie se faire examiner deux ou trois jours avant leurs règles et chez qui on avait fait le diagnostic de grossesse à cause des modifications utérines révélées par le toucher.

tion légère qui expliquerait la leucocytose qu'on trouve souvent à cette période.

L'augmentation prémenstruelle est très nette chez les tuberculeuses. M. Bezançon insistait récemment sur cette donnée. Les tuberculeuses apyrétiques ont une augmentation de 4 dixièmes de degré au moins qui disparaît quand s'établit l'écoulement et les tuberculeuses fébricitants présentent des hyperthermies souvent très accentuées qui sont suivies d'apyrexie complète pendant toute la période menstruelle ou qui au contraire persistent assez longtemps.

J'ai pu, grâce à l'obligeance de mon collègue et ami Lévy-Darras, recueillir les courbes des températures de huit malades apyrétiques de la Salpêtrière avec la date de leurs règles. A une première inspection, je n'ai pu voir aucune modification constante : dans trois cas, il y avait une ascension brusque la veille des règles (de 4 à 6 dixièmes de degré), dans deux cas, une ascen-



sion à chacun des deux premiers jours de la période menstruelle J'ai construit, en m'aidant de ces courbes, une courbe moyenne qui semble indiquer une légère diminution de température de la période menstruelle et postmenstruelle par rapport à la période prémenstruelle. J'ai en même temps établi une courbe moyenne de la température axillaire et une courbe des différences entre les deux. Cette différence est un peu plus élevée et surtout se maintient à un niveau plus constant avant les règles qu'après (1).

(1) Je signale en passant que, pour Lucatello, il existe un abaissement de la température centrale par rapport à la température périphérique, dans certains syndromes glandulaires dont l'élément principal est l'hyperthyroïdisme. (*Semaine médicale*, 14 janvier 1914, p. 24.)

La pression artérielle qui s'élève un peu avant la période menstruelle diminue pendant l'écoulement. — Siredey et Francillon ont vu la pression artérielle augmenter de 1 à 2 cm le plus souvent le premier jour des règles et quelquefois la veille ou même deux ou trois jours avant. Puis se produit un abaissement de 1, 2 ou 3 cm qui survient brusquement. Et la tension ne redevient normale que deux ou trois jours plus tard, mais sans que la quantité de sang émise influe sur cette baisse, car la chute brusque se produit souvent avec un écoulement encore faible et la réascension peut se produire alors que l'écoulement est encore abondant.

Giles a vu que la pression sanguine élevée pendant les trois jours prémenstruels diminue pendant l'écoulement pour revenir ensuite peu à peu à la normale.

La menstruation ou la période prémenstruelle peuvent s'accompagner de congestions actives à distance. — Chvosteck a constaté que, chez vingt-sept femmes sur trente, il existe au moment de la menstruation une hypertrophie notable du foie. Dibaïlov a retrouvé ce fait d'une façon constante chez cent femmes et il a noté une sensibilité plus ou moins accentuée de l'hypocondre droit. La menstruation s'accompagne parfois d'une augmentation de volume de la thyroïde.

Chez quelques femmes, il existe des hémorragies complémentaires des règles.

La période prémenstruelle peut s'accompagner de troubles de l'état général. — L'approche des règles détermine un malaise général plus ou moins défini, que traduisent les modifications du faciès. Dans le plus grand nombre des cas, la menstruation balaie tous ces troubles.

La période menstruelle s'accompagne d'une rétention d'urée. — La quantité d'urée, qui est un peu plus grande que normalement avant les règles, diminue notablement pendant la période prémenstruelle (Francillon).

Immédiatement après la menstruation, Krause a observé une augmentation de la créatinine et de produits voisins en même temps qu'une diminution de l'urée.

***

Si nous résumons maintenant cette énumération un peu sèche, et que j'ai voulue telle, nous pouvons dire que l'hémorragie menstruelle s'accompagne de modifications de la crase sanguine et de la tension artérielle qui ne sont pas en rapport avec son

abondance et qui semblent devoir être rapportées à des modifications humorales; qu'à la différence d'une hémorragie traumatique ou abortive, elle est incoagulable; qu'au point de vue local et au point de vue général, elle est précédée de phénomènes à demi pathologiques et qu'elle se comporte vis-à-vis d'eux comme un phénomène critique.

BIBLIOGRAPHIE

F. Bezançon. — La période menstruelle chez les tuberculeuses. *Bulletin médical*, 1913, n° 83.

Birnbaum et Osten. — Recherches sur la coagulation pendant la menstruation. *Arch. für Gynaekologie*, 1906, tome LXXX (in *Semaine médicale*, 1907, p. 112).

Blair Bell. — Further investigations into the chemical composition of menstrual fluid and the secretions of the vagina, as estimated from an analysis of hœmatocolpos fluid. *Journal of obstetrics of the British Empire*, 1912, tome XXI, page 209.

Cantoni. — Ueber die Blutveranderungen waehrend der Menstruation. *Arch. für Gynaek.*, 1913, tome XCIX, p. 546.

Cappone. — Sur le poids spécifique du sang de la femme pendant l'époque cataméniale. *Compte rendu de la clinique obstétricale et gynécologique de l'Université royale de Turin*, 1909, p. 75.

Carnot et Deflandre. — Variations du nombre des hématies chez la femme pendant la période menstruelle. *Comptes rendus hebdomadaires de la Société de biologie*, 16 janvier 1909., 1er vol., p. 71.

Chvosteck. — Die menstruelle Leberhyperaemie. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 4 mars 1909, p. 293.

Cristea et Deck. — Ueber Blutgerinnung waehrend der Menstruation. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 17 février, 1910, p. 234.

Dibailov. — *Vratchebiana gazeta*, 24 mars 1913 (in *Semaine médicale*, p. 440).

Francillon. — Essai sur la puberté chez la femme. 1906, p. 103.

Giles. — The cyclical or wave theory of menstruation. *American journal of obstetrics*, mai 1897, p. 713.

Hoppe Seyler, Broderson et Rudolph. — Ueber der Blutverlust bei des Menstruation. *Zeitschrift für Physio. Chemie*, 1904, tome XLII, p. 545.

Kiutsi. — *Monatschrift für Geburtshilfe und Gynaek.*, 1912, tome XXXVI, fasc. 5.

Marbé. — Le principe de l'hyperovarisme menstruel. *Comptes rendus hebdomadaires de la Société de biologie*, 1908, 1er vol., p. 85.

Pœlzl. — Ueber menstruelle Veracnderungen der Blutbefundes. *Wiener Klin. Woch.*, 7 février 1910, p. 238.

Potocki et Branca. — L'œuf humain. 1905, p. 51.

Ricca Barberis. — La morfologia del sangue nel periodo catameniale della donna. *Archivio per le scienze mediche*, vol. XXIX, n° 2, p. 164; et *Giornala della Reale Acc. di Torino*, 1904, nos 11 et 12.

Riebold. — *Deutsche med. Wochen*, 1906, nos 11, 12, 28 et 29.

Ruge. — Voir *Semaine médicale*, 1913, p. 532.

Siredey et Francillon. — Recherches sur les modifications de la pression artérielle au cours de la menstruation. *Société médicale des hôpitaux*, séance du 7 avril 1905, page 329.

Soli. — Recherches hémoferrométriques pendant la période cataméniale. *Compte rendu de la clinique obstétricale et gynécologique de l'Université royale de Turin*, 1909, p. 54.

Stapfer. — Les vagues utéro-ovariennes. Paris, 1912.

Weill (P. E.). — Ménorrhagies et troubles de la coagulation sanguine. *Gazette médicale de Paris*, 1913, p. 403.

Witas. — Rapports de l'ovulation de la menstruation. *La semaine gynécologique*, 1913, p. 53.

CHAPITRE II

Le cycle anatomique de la menstruation.

Toutes les formations anatomiques de l'ovaire adulte sont liées à l'ovulation complète ou arrêtée dans son développement. — L'ovaire est le lieu de l'ovulation; il dérive dans l'espèce humaine de l'endothélium aplati qui recouvre le corps de Wolff et qui prend des caractères tels qu'on lui donne le nom d'épithélium germinatif.

De cet épithélium naissent successivement les ovogonies, les cordons de Pflüger, les follicules primordiaux (dans la formation desquels interviennent peut-être les canalicules Wolffiens). Un grand nombre de follicules régressent à la puberté, soit par phagocytose (Matchinsky), soit par la formation de corps jaunes atrétiques qui, remaniés par les vaisseaux du stroma, vont constituer la glande interstitielle. Contrairement à l'opinion de Waldeyer, Paladino a vu qu'à cette destruction continuelle, correspond une régénération continuelle. Les follicules évoluent ensuite pour donner la vésicule de Graaf. Celle-ci se rompt à maturité pour permettre la ponte ovulaire et se cicatrise suivant un mode spécial pour former le corps jaune lequel est une glande endocrine transitoire (Prenant).

En résumé, toutes les formations ovariques sont en rapport avec le travail qui accompagne la maturation et la ponte de l'ovule, ce travail s'effectue suivant un mode cyclique : chaque mois un follicule mûrit, se rompt et laisse la place à un corps jaune.

L'ovulation se produit au milieu de la période intercalaire; le corps jaune est à son développement maximum au début des règles. — Le rythme anatomique de l'ovulation est en rapport avec le rythme de la menstruation. La ponte et la formation du corps jaune sont des phénomènes cycliques qui ont un rapport chronologique avec les modifications cycliques de la muqueuse utérine.

On a longtemps discuté pour savoir si la rupture du follicule coïncide avec les règles : on a rapporté à l'appui des diverses théo-

ries un grand nombre de faits et de raisonnements. L'étude la plus valable est celle de Villemin qui a étudié une série de 39 ovaires, pièces opératoires, en se plaçant toujours dans les mêmes conditions. Il a pu ainsi rapporter à chaque jour du mois un stade histologique de l'ovulation. Nous résumons brièvement son tableau.

Au premier jour des règles, on trouve un corps jaune à maturité.

Au deuxième jour, le corps jaune commence à régresser.

Au huitième jour du mois, le corps jaune est nettement en régression alors que le follicule se développe.

Au quinzième jour, le follicule se rompt.

Au dix-septième jour, le corps jaune commence à s'organiser pour être parfait au vingt-huitième jour.

Les examens de Kreiss, ceux de Carl Ruge qui portent sur 106 cas, confirment les résultats de Villemin et montrent bien que la période de vascularisation et de grand développement du corps jaune coïncide avec la congestion utérine prémenstruelle. Veit avait observé il y a longtemps les mêmes rapports chronologiques et les exprimait en disant que la menstruation s'expliquait par la croissance du follicule et non par sa rupture.

Un certain nombre de constatations opératoires viennent à l'appui de la théorie de Villemin.

Witas publiait dernièrement la relation d'une laparotomie, pratiquée le lendemain des règles (4e jour du mois), au cours de laquelle il avait trouvé un corps jaune en voie de régression; et une autre où, six jours avant les règles, il avait trouvé un corps jaune en voie d'accroissement.

L'observation clinique apporte également des confirmations à la théorie de Villemin. Stapfer a rapproché des deux grandes dates histologiques (maturité du follicule et maturité du corps jaune) les dates de ses deux vagues de congestion active. D'autre part, mon maître Tuffier a publié des observations de femme à qui il avait pratiqué des greffes d'ovaires et qui de six à dix jours avant la menstruation présentaient une congestion intense de leur greffe et même du tissu voisin. Il rapporte cette congestion à la rupture du follicule et en conclut que l'ovulation précède la menstruation de six à dix jours. J'ai pu examiner un certain nombre de ces femmes et voir le fait de mes yeux. Toutefois, il s'agit peut-être des phénomènes du deuxième molimen de Stapfer, ou, en d'autres termes, de la congestion génitale passive prémenstruelle.

Chez les animaux, Villemin a également noté que le rut correspondait au complet développement du corps jaune.

Les travaux de Régaud et Dubreuil et ceux de Mulon ont au contraire établi qu'il était loin d'en être toujours ainsi (1).

Modifications menstruelles des muqueuses utérines et tubaires. — Depuis longtemps on sait que la muqueuse utérine présente des modifications en rapport avec la menstruation et on décrivait trois états de cette muqueuse : prémenstruel ou congestif, menstruel ou hémorragique, postmenstruel ou de réparations.

Mais au cours de ces dernières années, on a étudié avec plus de minutie le synchronisme des modifications utérines et ovariennes et ces recherches ont pris un grand intérêt pratique depuis le travail d'Hitschmann et Adler (1907).

Les auteurs ont repris la distinction anatomo-clinique qu'a établie Doléris, il y a plus de vingt ans, entre les métrites et les fausses métrites (voir en particulier un article de 1893 reproduit à la page 414 de son livre *Métrite et fausse métrite)*, et ils enseignent que, seules, doivent être comptées comme métrites, les lésions infectieuses avec réaction leucocytaires, en un mot, les anciennes métrites interstitielles. Tout ce qui avait été décrit comme métrite glandulaire n'est, en réalité, qu'une réaction de la muqueuse utérine à une excitation ovarienne : les lésions de la métrite hyperplasique ne sont que le stade prémenstruel d'une muqueuse utérine normale. Cette conception féconde a amené à examiner un grand nombre d'utérus, et c'est ainsi qu'une étude récente de Robert Schroeder porte sur 292 cas. Il a pu ainsi suivre jour par jour la transformation de la muqueuse. Pour exposer ses résultats, Schroeder a divisé le mois en sept périodes : début des règles, fin des règles, début, milieu et fin de la période intercalaire, début et fin du prémenstruum.

A la fin des règles, la muqueuse présente le type des auteurs classiques, elle est mince, les glandes sont rectilignes, étroites, à parois accolées, éloignées les unes des autres, les contours des cellules sont nets : quant à la couche superficielle, elle présente un aspect analogue. Au début de la période intercalaire, commence la tuméfaction de la muqueuse, les glandes deviennent sinueuses et on trouve dans les cellules de nombreuses figures de mitoses. Au milieu de l'intervalle, on voit la prolifération cellulaire et quelques phénomènes sécrétoires. A la fin

(1) On peut d'ailleurs se demander si le rut des animaux ne correspond pas à l'ovulation des femmes, la menstruation étant une fonction surajoutée propre aux anthropoïdes.

les mitoses ont disparu, les cellules sont hautes, claires, le noyau est refoulé vers la cavité, les canaux commencent à être en tirebouchon, les cellules du stroma s'hypertrophient. Le prémenstruum est caractérisé par la disposition de plus en plus hélicoïdale des glandes, par l'hypertrophie des cellules ; les glandes semblent multipliées ; elles sont dilatées, contiennent du mucus dans leur lumière, et l'espace interglandulaire est diminué, ce qui autrefois était le signe de l'endométrite glandulaire hyperplasique ; leurs cellules sont irrégulières, mal limitées, tuméfiées. Les cellules du stroma s'hypertrophient au point de prendre l'aspect de cellules déciduales. Enfin, à la fin du prémenstruum, on constate de la dégénérescence nucléaire. La menstruation se produit alors : la couche moyenne, spongieuse, se ramollit, les vaisseaux se dilatent, des leucocytes envahissent la muqueuse et celle-ci disparaît quelquefois expulsée comme des fausses membranes de dysménorrhée, le plus souvent résorbée par cytolyse ou par phagocytose. Telle est, du moins, la théorie de Schroeder. Pour d'autres auteurs au contraire, la muqueuse n'est pas détruite et en particulier pour Keiffer ; il y a uniquement filtration des éléments liquides du sang et diapédèse des globules rouges sans qu'il y ait destruction de l'endothélime vasculaire de l'épithélium utérin.

A la fin de cette période, il ne resterait que la couche basale qui, très rapidement, assure la régénération de l'épithélium.

M. Keiffer, en étudiant le rut chez la chienne et la brebis, a observé des faits intéressants sur le sort des globules rouges qui, après avoir été extravasés dans le tissu cellulaire, n'ont pas été rejetés en dehors. Ces globules sont phagocytés par des macrophages (cellules conjonctives ou lymphocytes) ; ils sont hémolysés, transformés en pigments, les grains de pigments sont éliminés de la cellule, retombent dans le tissu cellulaire et sont entraînés vers les lymphatiques par de nouveaux leucocytes. Chez la femme normale, on ne rencontre pas de pigments ; mais ces phénomènes se produisent chez les femmes à menstruation prolongée (fibromateuses) et l'on trouve des leucocytes bourrés de pigments qui s'en vont soit vers les lymphatiques, soit en grand nombre vers la cavité des glandes utérines, où ils déterminent l'hydrorrhée de la fin des règles.

Il se produit également des modifications histologiques de la trompe. — En ce qui concerne la trompe, Jaeggerroos, étudiant un certain nombre de pièces opératoires, a vu qu'à la période prémenstruelle le tissu conjonctif tubaire est hypérémié et œdé-

matié. Les noyaux sont clairs, le protoplasma mal colorable. L'épithélium présente des modifications telles que disparition des cils et de la membrane basale et desquamation ultérieure.

Delporte a étudié vingt-cinq trompes aux divers jours du mois. A la période prémenstruelle, la trompe est congestionnée, les cellules conjonctives sont modifiées (noyau vésiculeux, protoplasma clair), les cellules épithéliales sont presque toutes normales. Au premier jour de la menstruation on constate des globules rouges disséminés dans les mailles du chorion, surtout au voisinage des capillaires qui sont dilatés. Un certain nombre des cellules épithéliales sont modifiées : forme globuleuse, noyau ovalaire volumineux, cils vibratifs conservés et entre les cellules se trouvent des bâtonnets qui sont des cellules écrasées. Au dernier jour des règles, il y a du sang extravasé entre les replis tubaires, la lumière en contient peu, il ne s'agit donc pas de sang ayant reflué de l'utérus, le phénomène est d'ailleurs moins marqué à l'extrémité utérine qu'à l'extrémité ovarienne.

Moreaux a fait récemment une belle étude chronologique des modifications tubaires. A la période de maturité des follicules, toutes les cellules épithéliales de la trompe entrent en activité et élaborent un produit muqueux. Après la rupture des follicules, elles excrètent ce produit; cette phase coïncide avec le développement des corps jaunes; elle dure ce qu'ils durent et si l'on détruit les corps jaunes avec un galvanocautère, les cellules restent bourrées de leur produit de sécrétion. Quand le corps jaune entre en involution, les cellules redeviennent ciliées et le restent pendant toute la période de repos.

Toutes les unités anatomiques de l'ovaire interviennent pour produire la menstruation. — Le rapport chronologique entre le corps jaune et la menstruation est indéniable. Cette constatation anatomique a servi d'argument à la théorie qui veut que la menstruation soit déterminée par la sécrétion de cet organe. Un certain nombre d'expériences servent de fondement à cette hypothèse. Dans une première expérience, que Frenkel a répété neuf fois, la cautérisation du corps jaune empêche la menstruation suivante.

Dans une deuxième expérience, la maturation artificielle du corps jaune réalisée par Ancel et Bouin s'est accompagnée d'hypertrophie utérine.

Dans une troisième expérience, faite à titre de contrôle, la cautérisation de l'ovaire en un point autre que le corps jaune n'a amené aucune modification physiologique (Ancel, Bouin).

Le phénomène de Lindenthal peut être invoqué à l'appui de cette théorie. Cet auteur a signalé qu'après les opérations sur les annexes, on voit une fois sur cinq se produire des métrorrhagies. Alors que Olshausen ne voit là qu'une pseudo-menstruation par congestion de cause mécanique, Lindenthal et depuis lui Ruge pensent qu'il s'agit d'une menstruation vraie : la substance d'un corps jaune rompu pendant l'opération a été réveiller l'utérus et a déterminé l'écoulement sanguin. Dans ces cas, la menstruation suivante se produit seulement six semaines après.

Cette question se lie à celle de la sécrétion interne de l'ovaire et on sait les discussions qui ont eu lieu en ces dernières années pour fixer quel est l'élément endosécréteur de l'ovaire.

Certains auteurs arrivent après Ancel, Bouin et Villemin à affirmer que « l'ovaire est un organe à sécrétion interne et que c'est par le corps jaune que cette fonction est exercée ».

D'autre part, il est bien démontré par les travaux de Regaud que le rut de la lapine est contemporain de l'ovulation et non de la période d'activité du corps jaune. Regaud et Dubreuil ont établi que le rut chez la lapine est déterminé par l'existence de follicules mûrs mais non rompus et accessoirement par l'approche du mâle, et que le corps jaune ni sans doute la glande interstitielle ne conditionnent ce phénomène. Ils ont recueilli d'autre part, toutes les exceptions à la loi de Frænkel-Villemin et se fondant sur ces faits pour la rejeter; ils concluent ainsi : « l'hypothèse que les corps jaunes sont des glandes à sécrétion interne reste histologiquement vraisemblable. Mais ces organes ne sont pas la cause du rut chez les animaux et, très probablement, pas davantage la cause de la menstruation chez la femme. »

D'autres auteurs, à la suite de Limon, font jouer un rôle important à la glande interstitielle, du moins dans un certain nombre de phénomènes que régit l'ovaire.

Ochintschitz dénie toute fonction à l'interstitielle et au corps jaune, parce que ce sont des tissus de régression? Pour lui, l'élément sécréteur doit appartenir à un tissu de présence constante, de nature épithéliale et de vitalité manifeste, et c'est le cumulus ovigère qui remplit ces conditions; c'est lui qui assure le contact de l'œuf et de l'organisme maternel. Il est en quelque sorte le placenta de l'ovule.

Pour Mme Ulesko-Stroganova, tout le tissu épithélioïde de l'ovaire a un rôle physiologique.

Il est vraisemblable que toutes les formations tour à tour invoquées comme actives ont leur rôle dans le fonctionnement

de l'ovaire et en particulier dans le déterminisme de la menstruation. Evidemment, le phénomène de Lindenthal, les améliorations que réalise l'opothérapie par le corps jaune dans certaines aménorrhées non chirurgicales, peut faire penser à une action exclusive du corps jaune. Il semble pourtant que toutes les formations ovariennes : œuf, cumulus, corps jaune, interstitielle, follicule, primordial, interviennent tour à tour... En effet, il est très difficile de dissocier les diverses formations ovariennes, tant elles interagissent l'une sur l'autre : Loëb a montré par exemple que, si l'on extirpe les corps jaunes, les ruptures successibles des follicules de Graaf sont rapprochées. Cette autorégulation des divers éléments entre eux exclut l'idée d'une action séparée.

De même on avait essayé de pratiquer cette dissociation au moyen d'une action élective des rayons X. Or la thèse d'Antoine Lacassagne a apporté des faits précis à ce débat : l'irradiation prolongée des ovaires de lapine détruit d'abord les follicules, ensuite la glande interstitielle. Si la destruction n'a pas été complète, quelques follicules primordiaux peuvent reprendre leur évolution et l'on voit d'abord des cellules interstitielles, puis des follicules. Chez la femme il en est de même, mais une irradiation complète est beaucoup plus difficilement réalisable du fait de l'épaisseur des tissus.

Dans l'état actuel de la science, il est impossible de supprimer un élément ovarien sans modifier le développement des autres : il ne faut donc pas attribuer toutes les propriétés de l'ovaire à un seul d'entre eux ; mais bien à tous les tissus satellites de l'ovule.

BIBLIOGRAPHIE

Delporte. — Recherches sur la menstruation tubaire. *L'obstétrique*, avril 1909, p. 242.

Frœnkel. — Voir *Annales d'obstétrique et de gynécologie*, 1904, p. 109.

Hitschmann et Adler. — Der Bau der Uterusschleimhaut. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynaek.*, 1907, tome LX.

Jaeggerroos. — *Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynaek.*, 1912, n° 72.

Keiffer. — Contribution à l'hématologie de la menstruation. *L'obstétrique*, décembre 1910, p. 1037.

Lacassagne. — Étude histologique et physiologique des effets produits sur l'ovaire par les rayons X. (Thèse de Lyon, 1912-1913.)

Lindenthal. — Menstruation und Corpus luteum. *Wiener Klin. Wochenschrift*, 1903, n° 11, p. 301.

Moreaux. — Recherches sur la morphologie et la fonction glandulaire de l'épithélium de la trompe utérine chez les mammifères. *Archives d'anatomie microscopique*, 1912-1913, tome XIV, p. 515.

Okintschitz. — Voir *Revue de gynécologie et de chirurgie abdominale*, 1910, p. 616.

Regaud et Dubreuil. — (Les travaux de R. et D., entre 1907 et 1909, ont été lumineusement résumés par Pottet. in *Annales de gynécologie et d'obstétrique*, juin 1910, p. 363.)

Schroeder. — Der normale Zyclus der Uterusschleimhaut. Berlin, 1913, chez Hischwald.

Taddei. — Sulla funzione secretoria e sulla funzione mensiruale della tuba uterina. *La ginecologia*, 1911, tome VIII, fasc. 18, p. 537.

Villemin. — Le corps jaune considéré comme glande à sécrétion interne. (Thèse de Lyon, 1907-1908.)

CHAPITRE III

Rôle de l'aménorrhée dans les troubles consécutifs à la castration ovarienne.

La présence de tissu ovarien est indispensable pour que la muqueuse utérine produise la menstruation. — L'hystérectomie totale supprime la menstruation. Il en est de même de la castration double utéro-annexielle. Mais il existe un certain nombre d'exceptions réelles ou apparentes à cette seconde loi. Gloevecke a vu que, sur cent femmes castrées, quatre-vingt-six seulement deviennent aménorrhéiques; Terrier, sur une série de vingt-deux castrations, a vu quinze malades non réglées, deux réglées régulièrement et cinq chez qui la menstruation s'est établie puis a disparu; Jayle, sur quarante-cinq femmes, en a vu vingt-huit non réglées, neuf réglées peu abondamment, quatre réglées abondamment et quatre qui présentaient des métrorrhagies.

On a proposé diverses explications pour ces cas. Certains auteurs ont fait de ces ménorrhagies une forme des accidents congestifs qui sont si fréquents dans l'anovarie, il ne s'agirait pas de règles, mais d'épistaxis utérine (métrostaxis de Spencer Wells). Pour Lucas Championnière, il s'agit d'une sorte d'habitude physiologique contractée par les organes génitaux et il ajoute: « je les regarderais comme une mode de disparition menstruelle plutôt que comme une persistance réelle de la menstruation ». Il faut rapprocher de cette hypothèse certains faits cliniques, par exemple celui de cette femme qui, plusieurs années après une double oophorectomie faite par Pozzi, vit réapparaître ses règles en même temps que se développait un fibrome.

D'autres auteurs ont incriminé une extirpation incomplète de l'ovaire permettant la persistance d'un fragment de tissu actif. Terrier a trouvé ainsi des ovaires dont l'extirpation avait été incomplète. Saint-Yves-Ménard lui a signalé le cas d'une vache qu'on croyait castrée et qui continuait à avoir des manifestations sexuelles très prononcées : or on pût constater que le fil avait été mis sur l'ovaire même. Il est bien connu qu'il suffit

d'un petit fragment d'ovaire pour entretenir la menstruation : c'est un des principes sur lequel se fonde la chirurgie conservatrice.

Enfin, on attribue volontiers la persistance de la menstruation à la présence d'un ovaire surnuméraire. Duplay invoque cette pathogénie en se fondant sur la statistique de Beigel, qui sur cinq cents autopsies aurait trouvé vingt-trois ovaires surnuméraires (sans que d'ailleurs cet auteur ait pratiqué d'examen microscopique). Ce chiffre est assez voisin de celui que donne Rieffel dans son article classique du traité d'anatomie : 4 o/o. Il semble que ces ovaires soient plus fréquents au moment de la naissance et qu'ils s'atrophient ultérieurement. Mauclaire et Mme Eisenberg-Paperin ont fait une étude complète de cette question. Ils décrivent des ovaires surnuméraires accessoires — c'est-à-dire contigus à l'ovaire normal — et aberrants — c'est-à-dire situés au voisinage de la ligne de descente de l'ovaire, — ceux-ci peuvent se trouver dans la corne utérine comme dans le cas souvent cité de Championnière. L'ovaire surnuméraire est généralement unique, son volume est variable et plutôt petit. Rarement, il est accompagné d'une trompe supplémentaire. Sa structure est soit normale, soit embryonnaire (cordons de Pfluger, follicules primordiaux), soit, ce qui est fréquent, modifiée par une dégénérescence kystique. En résumé, il importe d'opposer la rareté (4 o/o) des ovaires surnuméraires à la fréquence relative (15 à 20 o/o) des cas où la menstruation persiste après une castration qu'on a cru complète et de se rappeler que la structure de ces ovaires nous permet souvent de douter de leur valeur fonctionnelle.

Si la castration a été pratiquée avant la puberté, ce qui ne se rencontre guère qu'en clinique vétérinaire, elle empêche le développement de l'utérus et des trompes. La castration de l'adulte détermine quelquefois une atrophie régressive de l'utérus. Pour Jayle, cette atrophie est la règle si l'utérus est sain; si, au contraire, il est le siège de lésions inflammatoires chroniques, il reste gros et douloureux.

L'extirpation de l'utérus est sans influence sur l'ovaire. Elle s'accompagne de cessation de la menstruation, sauf dans certains cas où, après une hystérectomie vaginale, il persiste un fragment de trompe. Quant aux troubles généraux, Pauchet a noté, il y a déjà longtemps, dans sa thèse, qu'ils sont les mêmes dans les hystérectomies, avec ou sans ablation des ovaires. Au point de vue expérimental, Carmichaël et Marshall, reprenant

les expériences contradictoires de Blair Bell (atrophie de l'ovaire après extirpation de l'utérus) et de Boud (hypertrophie), ont toujours vu que l'ablation de l'utérus n'exerce aucune influence sur l'aspect anatomique de l'ovaire.

Enfin, pour terminer l'étude des modifications apportées par la castration à la fonction génitale, signalons sans y insister des modifications possibles de l'instinct sexuel.

La castration et l'aménorrhée anovarique déterminent des troubles de l'état général qui, chez certaines femmes, peuvent devenir graves. — La castration détermine un certain nombre de troubles circulatoires, nerveux et trophiques (bouffées de chaleur et leurs équivalents, algies, syndrome neurasthéniforme et troubles mentaux graves, troubles du métabolisme, obésité) qui sont analogues à ceux de la ménopause normale. Je n'insisterai pas sur leur description pour laquelle on consultera les mémoires de Tuffier et Mauté, Jayle, Curatulo et Tarulli, Laignel-Lavastine. D'autre part, Adler a décrit deux signes objectifs d'anovarie ou d'hypoovarie; le retard de la coagulation du sang et la glycosurie adrénalinique et Uhry a signalé l'hypersensibilité iridienne à la cocaïne.

Tous les phénomènes de la castration sont généralement transitoires (deux ans en moyenne).

Mais, à ces accidents secondaires, il faut ajouter un accident tertiaire, signalé par mon maître Tuffier : c'est l'artériosclérose précoce. Cette constatation clinique s'accorde avec diverses expériences : les animaux castrés sont plus prédisposés à la production de l'athérome par injection d'adrénaline (Lortat-Jacob et Sabaréanu); leur sang est plus riche en calcium (et l'on sait que c'est sur ce fait que se fonde le traitement de l'ostéomalacie par la castration ou par les anticorps ovariens).

La fréquence et l'intensité de ces troubles ont été très diversement évaluées. Nous n'énumérerons pas toutes les opinions que nous avons lues ou entendues. La thèse de Battesti en contient un grand nombre, elle est d'une lecture fort intéressante encore que nous ne puissions nous accommoder de son optimisme. Cet optimisme est d'ailleurs assez général parmi les chirurgiens. En réalité, il y a de grandes variations individuelles. De même Mosbacher et Erwin-Meyer, en pratiquant en série les épreuves d'Adler et d'Uhry et en recherchant l'augmentation de pression artérielle consécutive à l'opération, ont eu des résultats très divers.

Les troubles consécutifs à la castration reconnaissent en

partie pour cause une hypéractivité secondaire des surrénales et de la thyroïde. Le fait signalé par un grand nombre de cliniciens et d'expérimentateurs est devenu classique depuis le travail de Tuffier et Mauté. Ces auteurs en ont déduit un principe clinique d'un grand intérêt pour l'explication des divergences observées : c'est que tous ces phénomènes sont surtout accentués chez les malades hyperthyroïdiennes, chez les arthritiques nerveuses de Richelot, alors qu'ils sont réduits au minimum chez des femmes hypothyroïdiennes.

La destruction du germen augmente les réserves nutritives du soma. — Nous avons vu que, chez certaines femmes castrées, il se produit un trouble du métabolisme. L'exhalaison d'acide carbonique diminue de même que l'élimination d'azote, de phosphore et de calcium. C'est un fait qu'ont établi Curatulo et Tarulli dans un mémoire souvent cité et que de très nombreux opérateurs ont vérifié; on comprend qu'il puisse en résulter de l'obésité. Cette obésité a été pourtant rapportée par M. Delbet à la diminution des phénomènes douloureux et à la suppression du foyer subinfecté pour lesquels était pratiquée l'intervention.

Il semble bien que dans certains cas, et la pratique vétérinaire est là pour le confirmer, l'obésité soit bien due au déficit ovarien. Généralement les femmes atteintes de cette forme polysarcique sont moins exposées aux autres accidents de l'anovarie.

Le fait est d'ailleurs très général. Mattirolo a vu que l'extirpation renouvelée des fleurs chez les légumineuses provoque un développement extraordinaire du système végétatif qui va du simple au double : les figures de son mémoire sont tout à fait démonstratives. Les plantes châtrées continuent à se développer alors que les témoins se dessèchent aussitôt après la fructification et au lieu que leurs tubercules se vident au profit des fruits, ils restent riches de réserves nutritives. Enfin des analyses de la plante entière montrent une augmentation de la quantité d'azote. Il y a normalement un état d'équilibre entre le germen et les réserves nutritives du soma. Dans des cas d'aménorrhée qui ne sont pas consécutifs à la castration, on observe une obésité parfois marquée et l'on voit parfois cette obésité guérir par l'opothérapie ovarienne. Inversement, on peut observer le rétablissement de la menstruation après un traitement contre l'obésité : c'est ainsi que dernièrement Casalis publiait l'observation d'une femme chez qui la menstruation était réapparue après une lipectomie.

L'absence de la sécrétion interne ne suffit pas à expliquer les troubles de l'anovarie. — Les premiers auteurs qui ont décrit les phénomènes morbides consécutifs à la castration ovarienne les ont attribués à la suppression de la sécrétion interne. Dans un travail récent et fort intéressant, Schickele conclut que, puisque les extraits ovariens sont hypotenseurs, l'extirpation des ovaires augmente la pression sanguine et cause les troubles vaso-moteurs que nous avons signalés. Mais le grand argument de cette théorie a été le succès thérapeutique obtenu avec les extraits ovariens (opothérapie substitutive). Les mémoires de Jayle et de Drevet sont, à ce point de vue, parfaitement enthousiastes; le traité d'opothérapie de Carnot est assez catégorique.

En réalité, les extraits ovariens dans certains cas d'hypoovarie acquise, ou même congénitale, ont donné des résultats merveilleux. J'en ai observé plusieurs cas. Je me souviens en particulier d'une femme que j'ai suivie quand j'étais l'externe de mon regretté maître Gasne et qui a été publiée dans la thèse de mon ami Godart (obs. 1, p. 83). Cette femme a été réglée régulièrement (sauf une première grossesse normale) jusqu'à un accouchement prématuré qui a eu lieu à dix-huit ans. Dès lors, les règles s'espacent et finissent par disparaître complètement. Elle présente des bouffées de chaleur, divers troubles nerveux et pèse quatre-vingt-quatorze kilogs. Un traitement par le régime lacté et l'extrait de corps jaune, puis par l'extrait seul ramène les règles en trois semaines et en quatre mois la malade perd dix-huit kilogs. Dans de tels cas, le médicament semble avoir stimulé l'organe endormi (opothérapie homo-stimulatrice) (1). Mais, en ce qui concerne l'anovarie chirurgicale, il n'en est pas de même; tous les chirurgiens sont d'accord sur ce point. Doléris est particulièrement affirmatif. « Jamais, pour ma part, je n'ai réussi à faire disparaître ou à atténuer de tels phénomènes par l'administration des sucs ovariques ou des ovaires de truies, chattes, etc... »

Cependant, M. Rathery, parlant de l'opothérapie ovarienne dans l'obésité, a eu des cas d'amélioration, en particulier celui d'une femme âgée de quarante-deux ans et castrée à vingt-huit ans, qui pesait quatre-vingt-seize kilos et chez qui le traitement exclusif par l'extrait d'ovaire a déterminé une diminution pondérale de deux kilos cent en dix-huit jours. Il a vu d'autres cas où les préparations ovariques n'agissaient qu'associées à d'autres mé-

(1) Il faut toutefois se demander si ce n'est pas le régime lacté qui, à lui seul, a permis d'obtenir ce résultat.

thodes par elles-mêmes inactives, enfin d'autres encore où l'on n'obtenait aucun résultat.

L'apparition d'un écoulement menstruel diminue ou fait disparaître immédiatement les troubles qui s'étaient installés en même temps que l'aménorrhée. — On pensait jusqu'à ces dernières années que dans la pathogénie des troubles de la castration et de la ménopause, il fallait considérer la suppression de la menstruation comme « un phénomène accessoire ». Si on voyait une malade améliorée en même temps que réapparaissaient ses règles, on voyait là un épiphénomène de l'action de la sécrétion interne. Pourtant il semble évident que la disparition rapide de certains symptômes pénibles, dès que s'installe l'écoulement implique plus le rôle de l'écoulement que celui d'une sécrétion qui depuis plusieurs jours devait s'élaborer.

Il est bien connu que les troubles de la ménopause naturelle cessent pour un certain temps quand, après deux ou trois mois d'aménorrhée, les règles réapparaissent.

Depuis longtemps, on a vu que les femmes castrées qui étaient réglées ne présentaient pas les accidents attribués à l'anovarie (Gloevecke, Martin, Picqué, Reverdin).

Cette observation a été la raison sur laquelle mon maître Tuffier s'était fondé pour défendre la conservation utéro-ovarienne après ablation des lésions tubaires. Et Legueu, tout en faisant des réserves sur le nombre des cas auxquels s'applique cette thérapeutique, faisait les mêmes constatations physiologiques : « Toutes mes malades ont continué à être réglées plus ou moins régulièrement. Chez toutes, la santé générale a été bonne, je ne retrouve pas ces troubles de la ménopause précoce, les bouffées de chaleur, les vertiges, la neurasthénie, les névralgies que l'on observe si souvent à la suite de l'hystérectomie... La conservation des règles est toujours précieuse. »

Patel et Olivier rapportent une observation typique : une jeune fille à qui on enlève deux trompes tuberculeuses et l'ovaire gauche reste aménorrhéique pendant onze mois. A ce moment, les règles réapparaissent et tous les troubles de ménopause disparaissent (obs. XXVIII) (1). Une revue générale récente de de Bovis montre qu'en général les chirurgiens sont peu favorables à la pratique de la conservation.

Dans les aménorrhées non chirurgicales on observe des cas analogues ; Blondel et Sendral en ont publié un remarquable : des

(1) Dernièrement, Dannreuther a publié une observation unique, dans laquelle, après une double salpingoophorectomie, la menstruation était réapparue

accidents graves glaucomateux s'étaient développés à la suite d'une aménorrhée précoce et avaient amené la perte d'un œil; les auteurs administrèrent de l'ovarine et de l'apiol. L'état de l'œil s'améliora, puis les règles réapparurent, puis l'œil s'améliora tout à fait. Les auteurs invoquent d'ailleurs l'action du produit ovarique, et non pas l'action de l'hémorragie menstruelle.

Il est fréquent, d'autre part, soit à la suite de la castration, soit au cours d'une aménorrhée, d'observer des écoulements vicariants qui améliorent l'état de la malade (1). Manolesco, dans sa thèse sur les malformations utéro-vaginales (pages 42 et 48), rapporte plusieurs observations où l'aménorrhée avec absence congénitale de l'utérus et du vagin et présence d'ovaires s'accompagnait d'hémorragies vicariantes ou de poussées congestives mensuelles (2).

Souvent, d'ailleurs, la simple saignée thérapeutique améliore l'anovarie. Championnière, dans certains cas, a été obligé de prescrire des sangsues pendant des années. Segond (2) enseignait que le seul traitement efficace des bouffées de chaleur était la saignée.

Il convient de se rappeler, à propos de ces faits, les résultats physiologiques de la saignée. Par exemple, on sait que dans l'urémie la soustraction d'une quantité de sang minime détermine une désintoxication qui, pour être effectuée par le rein, l'intestin ou la peau, nécessiterait une polyurie, une diarrhée ou une hyperhydrose considérable.

Enfin, les greffes ovariennes telles que je les ai vues pratiquer chez mon maître Tuffier ont une valeur démonstrative toute spéciale.

Valeur physiologique des greffes ovariennes. — Un grand nom-

à la suite d'ingestion de corps jaune de vache enceinte. (Dannreuther. *Corpus luteum organotherapy in clinical practice. The Journal of the american médical association*. 31 janvier 1914, p. 359.)

(1) Ces faits sont connus depuis longtemps. Puech les a étudiés dans son ouvrage sur la déviation des règles (1863). Dans une statistique de 189 cas, cet auteur a noté le siège des règles déviées : hématémèse, 32; sein, 25; hémoptysie, 24; épistaxis, 18; membre inférieur, 13; tronc, 10; intestin et anus, 10; alvéoles dentaires 10; œil, 10; hématurie, 8; mains et doigts, 7; cuir chevelu, 6; conduit auditif, 6; ombilic, 5, etc... A côté de ces faits il faut signaler les congestions sans hémorrhagies. Une observation récente est particulièrement curieuse à ce point de vue. Lafon a soigné une jeune fille qui, le lendemain d'une chute dans l'eau froide au cours de ses règles, eut de l'aménorrhée, et des ecchymoses sous-conjonctivales qui dessinaient de chaque côté le trajet des muscles droit externe, droit interne, et grand oblique, et qui traduisaient une transsudation congestive de ces muscles.

(2) Segond. *La conservation totale ou partielle des annexes dans l'hystérectomie. Association française pour l'avancement des Sciences*. Reims, 1907, 1re partie, p. 331.

bre de chirurgiens et de physiologistes ont pratiqué des autogreffes (réimplantation), des isogreffes (greffon de même espèce) et des hétérogreffes (d'espèce différente). Par ces trois modes on a obtenu des succès, mais en proportion décroissante : très peu d'expérimentateurs ont réussi d'hétéro-greffes même entre espèces voisines. Une greffe est simple si l'ovaire est mis en portefeuille dans un nid de tissu cellulaire ou complexe si l'on fait une suture vasculaire.

L'étude anatomique des cas expérimentaux a été faite très minutieusement. Si l'on examine ces ovaires lorsqu'ils sont adaptés, on voit des follicules à tous les stades de leur développement des corps jaunes, de la glande interstitielle, la plupart des observateurs ont vu ces faits, le nombre de ces formations varie suivant les cas. L'ovaire greffé est en général plus petit que l'ovaire normal (Limon, Higuchi). Il arrive d'ailleurs fréquemment qu'on observe à la longue des résorptions complètes. Dans les cas heureux, on trouve toujours de nombreux vaisseaux de néoformation; d'autres fois les vaisseaux existent en petit nombre et alors l'ovaire survit sans s'accroître (Guthrie).

Le processus de la greffe a été étudié par Limon, Hertlitzka et Higuchi. Dans un premier stade, le greffon se nourrit en s'imbibant des liquides secrétés par les tissus voisins; c'est-à-dire que la zone corticale conserve une plus grande vitalité que la médulaire. Ce fait a été vu par Kuauer, puis par Ribbert qui a écrit que seuls survivaient les follicules rapprochés de l'albuginée. Morris l'a nié; Limon l'a établi d'une façon très nette. Les grands follicules disparaissent, les follicules primordiaux subsistent, les cellules interstitielles perdent leurs caractères de différenciations (granulation, grand volume). Dans un deuxième stade, se produit une cicatrisation qui amène dans le parenchyme de vaisseaux de néoformation. La rapidité avec laquelle s'établissent ces connexions est un élément de succès (Hertlitzka). Au point où l'épithélium germinatif est lésé, on voit des figures de cariokinèse qui favorisent cette pénétration (Hertlitzka).

Les vaisseaux vont se mettre en rapport avec les cellules interstitielles qui reprennent leurs caractères (Limon). Les follicules primordiaux, qui ont subsisté, reprennent leur évolution.

L'ovaire présente souvent des corps jaunes géants et il est parfois composé presque exclusivement de kystes des corps jaunes que séparent de minces bandelettes de stroma (Carmichaël). La muqueuse et les glandes de l'utérus sont souvent hy-

pertrophiées (Higuchi). Les études anatomiques sont moins nombreuses dans l'espèce humaine. Il a été publié huit examens : un par Pankow, un par Sauvé, un par de Rouville, et une série de cinq cas que j'ai étudiés avec mon maître Tuffier et mon ami Géry.

Première observation (obs. I de Tuffier et Vignes) : femme morte quatre jours après l'opération ; signes de dénégérescence cellulaire diffuse.

Deuxième observation (Pankow) (trois ans après), grand nombre de follicules primordiaux ; rares ovules ; rares follicules à maturité ; corps jaunes vrais et faux.

Troisième observation (obs. II de Tuffier et Vignes), quatre ans et demi après la greffe, à l'occasion d'une hystérectomie complémentaire, on pratique une biopsie qui montre un corps jaune reconnaissable et normal (mesurant $0^{cm},5$ de diamètre).

Quatrième observation (obs. III de Tuffier et Vignes), trois ans après, l'ovaire est transformé en un kyste dont la paroi présente tous les caractères d'un corps jaune (absence de basale, cellules inégales, polygonales à gros noyaux, granuleuses ou vacuolaires, pénétration par des vaisseaux et du tissu conjonctif).

Cinquième observation (obs. IV de Tuffier et Vignes), deux ans après, on trouve un kyste dont les parois ont les mêmes tuniques qu'une follicule de Graal à maturité.

Sixième observation (de Rouville), follicules en voie de croissance mais sans ovules ; pas de cellules interstitielles ; kystes folliculaires mais sans cellules lutéiniques ; un gros corps jaune en voie de dégénérescence ; un certain nombre de *corpora albicantia*.

Septième observation (Sauvé), un an après, pas de cellules interstitielles, ni de follicules primordiaux ; persistance de l'épithélium ovarien avec des cordons de Pflüger.

Huitième observation (Tuffier, Géry et Vignes), trois ans après, femme de quarante-quatre ans ; involution scléreuse complète de l'ovaire ; un petit kyste folliculaire ; couche médullaire scléreuse et presque sans cellule ; corps jaunes en dégénérescence hyaline ; couche corticale avec de nombreuses cellules fusiformes.

Les ovaires greffés ont en général des vaisseaux importants. Dans la quatrième observation, nous avons trouvé trois veines et deux artères grosses comme les collatérales des doigts.

Dans la cinquième et la huitième observation, nous avons pu reconstituer le processus cicatriciel. Dans la plus grande étendue de la surface ovarienne, la fusion est intime entre l'ovaire et son nid ; les deux tissus échangent leurs cellules, leurs fibres

et leurs vaisseaux ; mais avec une fréquence variable s'interposent de loin en loin de petits kystes dont le revêtement est constitué par une assise de cellules épithéliales cubiques ou cylindriques parfois ciliées et dont le contenu est un liquide albumineux qui tient en suspension un petit nombre de cellules endothéliales. La formation de ces kystes est en rapport avec une greffe incomplète partout où l'épithélium germinatif a été desquamé, la soudure a été complète : nous avons vu tout à l'heure en étudiant les cas expérimentaux la fréquence des figures de mitose dans les zones où l'épithélium avait été irrité mécaniquement. Au contraire, la persistance des lambeaux en d'autres points a empêché l'adhérence et cet épithélium s'est multiplié par glissement latéral sur le tissu conjonctif du nid, en délimitant ainsi ces kystes. L'épithélium germinatif ne se comporte donc pas comme l'endétholium péritonéal qui forme des adhérences, mais comme toutes les cellules épithéliales ainsi que Cornil et Carnot l'ont montré pour la vésicule biliaire et l'uretère. Ce processus se produit d'ailleurs au cours des inflammations ovariennes où les adhérences sont interrompues par des fentes tapissées d'épithélium germinatif. Bucura, en excluant l'ovaire dans une bourse extrapéritonéale, a vu que si on ne le contusionne pas, il ne contracte aucune adhérence avec le tissu cellulaire sous-péritonéal et que les follicules sont normaux.

Il semble bien en général que les greffes ovariennes finissent par dégénérer. Aschner, dernièrement, en a donné une explication: pour lui, la section des nerfs de l'ovaire amène l'atrophie de la glande interstitielle alors que l'appareil folliculaire reste sans modification. Ces recherches expliquent en partie les modifications des ovaires greffés ou conservés. Je crois qu'il faut plutôt voir dans cette dégénérescence une exaspération du processus de cicatrisation due à un traumatisme opératoire, ainsi qu'en témoignent les examens de Bucura. On peut aussi se demander si la disparition de l'épithélium germinatif n'a pas un rôle nocif pour le développement ultérieur des follicules primordiaux.

Si nous passons maintenant à l'étude physiologique dans les cas expérimentaux, nous diviserons les données en deux ordres : conditions de succès et résultats fonctionnels.

Les conditions de succès sont multiples : il faut agir aseptiquement, se dispenser d'anesthésie générale (Foa) ; autant que possible ne pas contusionner l ovaire (Knauer) ni faire de greffes fragmentaires (Ribbert, Guthrie). Il faut que le nid soit très vasculaire (Guthrie) ; et le greffon doit être jeune : un ovaire jeune

survit, quelque soit l'âge du réceptor et se comporte comme ferait l'ovaire du réceptor (Foa). Il faut que le réceptor soit du même sexe (sauf exception), de même espèce, de préférence de même race (Voronoff) : Morris en injectant du sérum étranger a augmenté la vitesse de résorption d'une isogreffe. Il faut que la femelle réceptor ne soit pas en état de grossesse (Knauer). Il vaut mieux que le réceptor soit castré.

Quant aux résultats fonctionnels, ils sont peu nombreux : on a observé quelques cas avec grossesses (la statistique la plus belle est celle de Magnus qui sur vingt-cinq expériences a eu onze grossesses). La production des œufs chez la poule diminue puis disparaît (Guthrie). On a vu les caractères sexuels secondaires se modifier quand la greffe dégénère (Guthrie). On a fait quelques expériences sur les modifications du métabolisme après les greffes (Jardy). Enfin Halban a observé le retour de la menstruation chez les femelles des singes.

Chez la femme, quelques auteurs ont observé des grossesses ultérieures mais surtout un très grand nombre a obtenu le retour de la menstruation (Kuauer, Morris, Cazalis, Dudley, Fr. Martin, Pankow).

Delagenière, sur neuf femmes opérées, en a vu sept réglées régulièrement et deux irrégulièrement. C'est ce rétablissement de la menstruation sur lequel nous devons maintenant insister.

Les malades qui ont subi une hystéroctomie avec greffe ovarienne présentent au bout de quelque temps au niveau de leurs ovaires des signes de congestion mensuelle qui indiquent une activité ovarienne sans qu'on observe d'amélioration de leur état général. Chez les malades qui ont conservé leur utérus *in situ* avec un ovaire greffé à distance on voit la menstruation se rétablir presque toujours et l'état général s'améliorer dès lors. Lorsque j'étais l'interne de Tuffier, mon maître m'a chargé de recueillir toutes ces observations de greffes ovariennes (150 environ) prises au jour le jour. Il y en avait 44 avec conservation utérine et sur ces quarante-quatre femmes, vingt avaient été revues; or dix-neuf étaient réglées ou l'avaient été ; l'une d'elles était réglée depuis cinq ans et demi. La menstruation s'était rétablie du deuxième au septième mois, en moyenne à quatre mois et demi. La régularité était variable.

Pendant la période d'aménorrhée, la femme présente tous les accidents de la ménopause précoce. Un beau jour, la greffe se congestionne et cependant les malaises persistent; puis de six à dix jours après, la malade a ses règles quelquefois au jour ce mes-

pondant à l'ancienne date de la menstruation, et tous les accidents disparaissent.

Nous pouvons déduire de tout ceci quelques lois qui sont d'une importance capitale pour l'étude de la menstruation.

1° Le mécanisme de la menstruation est uniquement ou du moins principalement d'ordre humoral.

Halban avait déjà montré que la section des nerfs reliant l'utérus à l'ovaire n'avait aucune action défavorable sur la nutrition de l'utérus ni sur le rut.

La déportation de l'ovaire greffé et ses résultats constants (1) sont une démonstration éclatante, de même que la récidive des troubles après l'ablation ultérieure ou la dégénérescence de la greffe (Tuffier, de Rouville);

2° L'ovulation précède la menstruation de six à dix jours, la congestion ovarienne prémenstruelle étant le signe de cette ovulation;

3° Les phénomènes de congestion prémenstruelle se passent alternativement dans l'un ou l'autre ovaire, mais sans que cette alternance soit régulière;

4° La présence de l'ovaire n'a qu'une action minime sur l'état général; c'est l'élimination menstruelle seule qui fait disparaître les troubles d'anovarie et son effet est immédiat (2).

Le sang menstruel peut devenir un vecteur de substances toxiques. — Tous les faits jusqu'ici énumérés ramènent à cette très ancienne idée que la menstruation est un exutoire.

« Il est certain, dit Keiffer, qu'au moment où la menstruation va se produire chez un mammifère, l'organisme cherche à se débarrasser d'une substance spéciale accumulée momentanément dans son appareil circulatoire et cela par une voie spécifique, l'utérus, que cette substance entraîne avec elle au cours de sa formation, et pour être éliminées avec elles, d'autres substances plus ou moins toxiques de la nutrition générale, la chose paraît d'autant plus probable qu'une telle combinaison trouve de multiples analogies dans les suppléances effectuées par d'autres émonctoires » et Keiffer décrit une ménorrhémie qu'il com-

(1) Cette constance contraste avec la rareté des ovaires surnuméraires.

(2) Pour terminer l'étude clinique des greffes nous dirons qu'elles deviennent rarement douloureuses au point d'être intolérables, mais que quelquefois on arrive à une phase ménorragique : c'est ainsi que M. Mauclaire a observé dans un cas des règles de quinzaine. Les greffes ovariennes permettent une mise en sommeil de l'organe infecté: en cas de complications elles peuvent être plus facilement enlevées qu'un ovaire laissé *in situ*; elles ont leur utilité, même si elles s'atrophient ultérieurement, parce qu'elles réalisent une ménopause presque naturelle. Au point de vue thérapeutique, elles sont surtout indiquées chez les hyperthyroïdiennes et arthritiques nerveuses (Tuffier).

pare à l'urémie dont elle est d'ailleurs loin d'avoir la gravité.

Nowikoff compare l'utérus au poumon qui élimine l'acide carbonique sans l'élaborer.

Marbé, dans sa thèse, émet l'opinion que les symptômes de la période prémenstruelle, hyperthermie, tachycardie, hypertension, sont dus à une excitation du corps thyroïde. Il y aurait une suractivité momentanée de la fonction ovarienne dont les effets sur le corps thyroïde seraient analogues à ceux de sa suppression chirurgicale.

Nous ne connaissons pas les substances spécifiques que draine la menstruation, et nous verrons plus loin qu'on ne peut qu'émettre des hypothèses sur leur signification. Mais il existe des substances toxiques banales qui empruntent accessoirement la voie menstruelle pour s'éliminer. L'éther et le chloroforme sont du nombre; l'écoulement menstruel, survenant après une anesthésie générale, a très fortement l'odeur de l'anesthésique. Il n'en est pas de même si l'écoulement se produit dans les suites de couches.

L'élimination de l'arsenic normal se fait en grande partie de cette façon : Gautier en a trouvé dix milligrammes vingt-huit par kilo de sang menstruel en moyenne et Hertoghe a bien précisé que l'arsenic s'élimine dans les secrétions prémenstruelles et pendant la phase hémorragique, que cette élimination n'est pas constante, qu'elle se produit à certaines périodes qui correspondent peut-être à des possibilités ou des impossibilités de fécondation, enfin qu'on ne trouve pas d'arsenic chez les myxœdémateuses.

Les recherches de Blair Bell sur le liquide d'hématocolpos ont d'autre part montré qu'on y trouvait de 0,008 pour cent à 0.046 pour cent de calcium au lieu de 0.0072, teneur en calcium du sang normal. Ce chiffre est d'ailleurs au-dessous de la vérité, étant donné que ce liquide ne contient que 43 0 /0 de sang d'après les données de la ferrométrie.

Il semble donc bien que la menstruation est un exutoire ou du moins peut le devenir. Elle élimine des substances qui sont dissoutes sans le sérum, ou plus vraisemblablement des molécules qui sont mal solubles, trop grossières pour emprunter la voie rénale et qui se fixent sur les cellules et en particulier les globules rouges. On sait que les leucocytes sont les vecteurs d'un certain nombre de médicaments et de toxines. C'est le fondement de la méthode des abcès de fixation. Spillmann et Bruntz ont insisté, il y a peu de temps, sur ce rôle des leucocytes. Il est d'au-

tant plus vraisemblable de supposer qu'il en est ainsi que fréquemment on observe, en même temps que les règles ou, à leur place, des lésions cutanées, comme si les substances à éliminer empruntaient la voie de la desquamation ou de la suppuration.

La menstruation diminue la toxité du sérum. — Charrin, en des expériences souvent citées, a montré qu'au moment où les règles approchent, la toxicité du sérum est en croissance et qu'elle diminue après l'écoulement sanguin.

Il existe dans le règne animal des saignées spontanées qui s'accompagnent d'une décharge de subsustances toxiques et qui ont des rapports avec la fonction génitale. — Hollande a étudié l'autohémorrhée chez les insectes. Ce phénomène, qui est constant dans un grand nombre d'espèces, consiste en une excrétion de sang, qui se produit au niveau du tégument et par des mécanismes anatomiques divers.

Ce sang a un pouvoir toxique qui n'a aucun rapport avec l'excrétion des déchets organiques et que seuls, dans l'organisme, possèdent les œufs.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie des principaux travaux sur les greffes ovariennes, jusqu'en 1909, se trouve dans la thèse de Sauvé.

Aschner. — Résultats de la section expérimentale des nerfs de l'ovaire. 85e Congrès des naturalistes et médecins allemands. Vienne, septembre 1913, (in *Revue de gynécologie et de chirurgie abdominale*, 1er février 1914, p. 115.)

Blair Bell. — Further investigations into the chemical composition of menstrual fluid and the secretion of the vagina, as estimated from an analysis of hœmatocolpos fluid, etc. *The journal of obstetrics and gynœcology of the British Empire*, 1912, tome XXI, p. 209.

Blondel et Sendral. — Guérison d'accidents oculaires graves chez une aménorrhéique par le traitement emménagogue. *La Gynécologie*, 15 janvier 1904.

De Bovis. — Hystérectomie et conservation des ovaires. *Semaine médicale*, 4 mars 1914, p. 97.

Bucura. — Stérilisation temporaire de la femme. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1911, n° 13, p. 454.

Carmichael. — *The journal of obstetrics and gynœcology of the British Empire*, mars 1907, p. 215.

Carmichael et Marshall. — The correlation of the ovarian and uterine functions. *Proceedings of the Royal Society (biological sciences)*, 1907, vol. LXXIX, p. 387.

Casalis. — Lipectomy as a cure for adiposity and menstrual irregularity. Notes on two cases. *The journal of obstetrics and gynœcology of the British Empire*, janvier 1912, tome XXI, p. 34.

Charrin.

Dalché. — La puberté chez la femme. 1906, p. 18.

Doléris. — *Comptes rendus de la Société d'obstétrique, de gynécologie et de pœdiatrie de Paris*, 1907, tome IX, séance du 15 avril, p. 107.

Drevet. — Effets thérapeutiques du corps jaune de l'ovaire. (Thèse de Paris, 1906-1907.)

Foa. — *Arch. ital. de biol.* 1900, vol. 34, p. 43.

Glœvecke. — *Arch. f. gyn.* 1889, tome 35. p, 1.

GODART. — Ménopause précoce et obésité. (Thèse de Paris, 1907-1908.)
GUTHRIE. — Survival of engrafted tissues. *The journal of the experimental medicine*, mai 1910, p. 269.
HERTLITZKA. — *Arch. ital. de biol.* 1900, vol. 34, p. 89 et 106. abd.
HERTOGHE. — De l'élimination de l'arsenic par le sang menstruel. *Journal de médecine de Bruxelles*. (Bibli. nº 110, 382.) Tome XV, nº 4, p. 65, le 27 janvier 1910.
HIGUCHI, — *Archiv. für Gynaek.*, 1910, p. 214.
HOLLANDE. — *Archives d'anatomie microscopique*, 1911-1912, tome XIII, p. 171.
JAYLE. — *Rev. de gyn. et de chir.* abd. 1897, p. 403.
LAFON. — Hémorragies sous-conjonctivales d'origine musculaire consécutives à l'arrêt brusque des règles. *Journal de médecine de Bordeaux*, 1er février 1914, p. 80.
LEGUEU. — *Bulletins et mémoires de la Société de chirurgie*, 1905, p. 569.
LIMON. — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1904, p. 864.
MANOLESCU. — Influence des malformations utéro-vaginales d'origine congénitale sur la vie génésique de la femme. (Thèse de Paris, 1897-1898, nº 180.)
MARBÉ. — Le principe de l'hyperovarisme menstruel. (Thèse de Bucarest, 24 novembre 1907.)
MATTIROLO. — *Arch. ital. de biol.* 1900, vol. 34, p. 233.
MAUCLAIRE et Mme EISENBERG-PAPERIN. — *Arch. gén. de chirurgie*, 1911, p. 755.
MOSBACHER et ERWIN MEYER. — *Monatschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie*, mars 1913.
PATEL et OLLIVIER. — Thérapeutique chirurgicale conservatrice dans le traitement de la tuberculose annexielle. *Rev. de gynéc. et de chirur.*, juillet 1913, p. 23.
PAUCHET. — Thèse de Paris, 1896.
RATHERY. — Opothérapie ovarienne et obésité. *Journal médical français*, 15 mars 1914, p. 111.
DE ROUVILLE. — A propos de neuf observations d'autogreffes ovariennes humaines. *Arch. mensuelles d'obst. et de gyn.*, février 1914, p. 161.
SAUVÉ. — Les greffes ovariennes. (Thèse de Paris, 1909-1910, nº 77.)
SPILLMANN et BRUNTZ. — Sur l'excrétion artificielle des leucocytes éliminateurs. *Réunion biologique de Nancy*, 14 mars 1911. (In *C. R. hebdomadaires de la Société de biologie*, 31 mars 1914, p. 489.)
TERRIER. — Remarques cliniques à propos de l'ovariotomie double. *Bull. et mém. de la Soc. de chirurgie*, 1885.
TUFFIER. — Conservation de l'ovaire et de l'utérus dans les opérations pour annexites. *Bull. et mém. de la Soc. de chirurgie*, 1905, p. 557.
TUFFIER. — A propos des greffes ovariennes. *Bull. et mém. de la Soc. de chir.*, 10 février 1909, p. 183.
TUFFIER. — Greffes ovariennnes. *Bull. et mém. de la Soc. de chir.*, 15 nov. 1911, p. 1221.
TUFFIER et MAUTÉ. — Les accidents de la ménopause chirurgicale. *La Presse médicale*, 23 novembre 1913.
TUFFIER. — Les greffes ovariennes. *Communication à l'Académie de médecine*, 4 mars 1913.
TUFFIER et VIGNES. — Étude anatomique de quatre greffes ovariennes chez la femme. *Bull. et mém. de la Société anatomique*, séance du 14 mars 1913, et *Annales d'obstétrique et de gynécologie*, février 1914.
TUFFIER, GÉRY et VIGNES. — Étude anatomique sur l'involution d'un ovaire greffé et remarques sur le processus anatomique de la greffe. *Bulletins et mémoires de la Société anatomique*, séance du 11 avril 1913, et *Annales de gynécologie et d'obstétrique*, février 1914.
VORONOFF.— Greffes ovariennes. *Comptes rendus du 25e Congrès de l'association française de chirurgie*, 1912.

CHAPITRE IV

L'aménorrhée de la gestation et de l'allaitement.

Une menstruation normale est en général un indice de fécondabilité. — Tout ce que nous savons de la menstruation nous la fait concevoir comme un corollaire de la fécondabilité.

1° La menstruation ne se produit que pendant la période où la femme est susceptible d'être fécondée. M. le Pr Pinard définit la menstruation presque uniquement par rapport à la gestation. « La menstruation, dit-il, est l'écoulement sanguin périodique, se faisant au niveau des organes génitaux, chez la femme bien portante, tant qu'elle est apte à procréer, écoulement sanguin périodique qui est supprimé d'une façon absolue par toute gestation et d'une façon relative, par l'allaitement. »

2° Une menstruation normale témoigne en principe d'une aptitude normale à la fécondation. D'une façon générale, mais non constante, une menstruation bien régulière et normalement abondante est un gage de fécondité (1). Bien mieux, il existe des observations de puberté précoce (toutes choses normales d'ailleurs) où les femmes étaient d'une fécondité remarquable. Dalché a publié une intéressante observation familiale de puberté précoce avec grande fécondité et en particulier plusieurs grossesses gémellaires de bonne nature. D'autre part, la thèse de Chapotin montre bien qu'en moyenne, les primipares âgées ont eu une menstruation tardive ou irrégulière ou insuffisante.

3° Enfin les transformations de la muqueuse utérine semblent être analogues en cas de menstruation et en cas de nidation.

La gestation s'accompagne d'aménorrhée. — La menstruation est supprimée d'une façon absolue par toute gestation. L'aménorrhée physiologique de la grossesse est de constatation immémoriale. Le fait que cette loi ne comporte pas d'exception est un point sur lequel M. Pinard a insisté d'une façon catégorique dans ses leçons et dans les travaux de plusieurs de ses élèves. Il sem-

(1) Il va sans dire que la conception est possible dans l'aménorrhée. Notons toutefois que M. André Petit, après son maître Gallard, signale chez les femmes ainsi fécondées l'existence presque constante de leucorrhée périodique (règles blanches). (De la conception au cours de l'aménorrhée. *Thèse de Paris*, 1883.)

ble bien en effet que les exceptions à cette loi ne soient qu'apparentes, sauf malformations non classées comme par exemple dans le cas de Tarnier où une femme qui avait un utérus double eut une gestation évoluant normalement dans un compartiment, tandis que dans l'autre la menstruation continuait son cycle. Rappelons que parfois l'ovulation continue pendant la gestation et qu'il peut exister pendant cette période des modifications périodiques du pouls, de la température, de l'urée, de la pression artérielle et de la crase sanguine et aussi des poussées de varices vulvaires et d'exaltation du souffle utérin. (1) Ravano, sur une série de cent examens d'ovaires au cours de la grossesse, a trouvé des follicules en voie de maturation et dans 5 0/0 des cas une ovulation complète. Pottet, dans sa thèse sur le corps jaune pendant la grossesse, décrit, au contraire, la régression des follicules ovariens. « Le point intéressant de cette étude est la constatation de la régression des follicules jeunes au début de la grossesse qui se manifeste ainsi : gonflement des cellules de la thèque, transformation en cellules assez analogues à des cellules interstitielles ou des cellules à lutéine, évolution parallèle de ces cellules à celles du corps jaune, régression à la fin de la grossesse, sclérose et finalement transformation de ces follicules atrétiques en une petite membrane de Slavjanski. » D'une façon générale, la gestation inhibe l'ovulation.

Le corps jaune pendant la grossesse semble être un des facteurs de la nidation. — Il n'y a pas de différence anatomique entre le corps jaune de grossesse et le corps jaune de menstruation, sauf la taille.

Loeb pense que le corps jaune secrète une substance qui sensibilise la muqueuse utérine et la rend capable de former le placenta maternel. Cette théorie est devenue classique depuis les travaux de Froenkel qu'Ancel et Bouin résument ainsi :

« Pendant la grossesse, le corps jaune a pour fonction, d'après Froenkel, de rendre possible l'insertion de l'œuf et d'assurer pendant un certain temps son développement ultérieur. » Ces conclusions sont basées sur les expériences suivantes :

1° La castration double opérée chez des lapines un à six jours après la fécondation empêche la fixation de l'œuf;

2° La destruction des corps jaunes opérée dans les mêmes conditions donne les mêmes résultats;

(1) Il se produit également au moment des règles absentes une augmentation de l'hydrohématorrhée déciduale. (Bonnaire. *Bullet. de l'assoc. des Anciennes élèves de la Maternité de Paris*, 15 avril 1914, p. 34.)

3° La destruction des corps jaunes opérée huit à vingt jours après la fécondation amène une résorption lente des œufs;

4° La cautérisation du tissu ovarien, en laissant les corps jaunes intacts, n'interrompt pas la grossesse quelle que soit l'époque à laquelle cette cautérisation est effectuée. « Cependant de nombreuses objections ont été émises contre cette théorie. Strassmann, Merkel, Erick Essen-Müller, soutiennent que la castration n'interrompt pas la grossesse. Halban défend l'opinion que les modifications structurales de l'utérus au cours de la grossesse sont déterminées par l'œuf; aussi n'admet-il pas l'action du corps jaune. Mandl rapporte des expériences dans lesquelles la nidation de l'œuf s'est produite alors qu'il n'y avait pas de corps jaune dans l'ovaire. Schauta suppose que la cautérisation des corps jaunes a pour résultat d'empêcher l'ovaire de fonctionner normalement et qu'elle équivaut à une castration, ce qui explique les résultats de Froenkel mais ruine sa théorie. » (Ancel et Bouin).

Récemment, Catha-la, puis Puech et Vanverts ont soulevé des objections de fait en ce qui concerne l'espèce humaine. Ils ont réuni vingt-cinq faits d'ovariotomies bilatérales pendant les deux premiers mois de la grossesse, ou d'ovariotomies unilatérales intéressant l'ovaire porteur du corps jaune. Dans toutes ces vingt-cinq observations, le corps jaune avait été enlevé vingt-deux fois au cours du second mois, et trois fois au cours du premier : or, cinq fois seulement, la grossesse fut interrompue.

L'écoulement menstruel est peut-être l'exutoire des produits qui auraient servi aux premiers stades du développement. — Les premiers auteurs, qui ont vu les rapports de l'ovulation et de la menstruation, Raciborski entre autres, ont rejeté toutes les théories d'après lesquelles les éléments nutritifs qui auraient pu servir au développement de l'embryon, seraient expulsés par le moyen de la menstruation.

C'est pourtant une idée assez simple. Pour Jacobi, par exemple, (1885), la muqueuse utérine accumule des réserves pour le fœtus; si celui-ci ne vient pas les utiliser, la muqueuse grossit et par pression réciproque se nécrose et tombe : d'où menstruation.

Mac Ilroy (1913) pense que la sécrétion interne de l'ovaire détermine une hémorragie et une desquamation de la muqueuse qui est chargée de produits devenus inutiles quand il n'y a pas de nidation.

Le fait de se substituer au processus d'édification et de rétention qui comporte la gestation implique une idée d'élimi-

nation. Ce ne serait pas le sang qui constituerait les réserves destinées au fœtus, comme le disait Aristote, mais il les emmènerait hors de l'organisme.

Pour M. le professeur Pinard, la menstruation n'est pas une fonction, c'est un accident, un véritable avortement de l'ovule. « La femme à l'état de nature, la femme saine, ne devrait jamais être réglée... Elle a ses règles parce que l'ovule qu'elle a pondu n'a pas été fécondé et qu'une autre arrive périodiquement, selon le rythme harmonieux à maturité. »

Or il semble que cette hémorragie incoagulable ne soit pas seulement une épiphénomène du rut. Elle est une forme avortée de la fonction reproductrice puisqu'elle est en rapport avec une reproduction manquée.

« Sous la forme la plus simple, la reproduction est un des modes de la nutrition : les animaux inférieurs, en absorbant dans les milieux qui les entourent plus de substance alimentaire qu'il ne leur en faudrait pour réparer leurs pertes, augmentent leur volume; cet accroissement ne dépasse pas une certaine limite, déterminée sans doute par les circonstances environnantes, et si cette limite est franchie, l'individu se morcelle en fragments qui deviennent autant de nouveaux êtres. Ce procédé reproducteur est le moins complexe de beaucoup, tous les autres moyens mis en œuvre par la nature peuvent cependant être ramenés à lui. » (Roule).

Les réserves spécialisées pour assurer le développement de l'embryon se séparent de l'organisme féminin comme se séparent l'une de l'autre les deux moitiés d'un protozoaire : il s'agirait donc là d'une véritable fonction. C'est un avortement ovulaire (Pinard) mais c'est aussi un avortement chimique (1).

La lactation s'accompagne d'aménorrhée. — Malgré de très nombreuses exceptions, l'aménorrhée est la règle pendant l'allaitement. La thèse de Jacob, inspirée par M. Pinard, celle de Ponsoye inspirée par M. le Pr Fabre établissent bien cette loi. De celle de Jacob en particulier, on peut déduire un certain nombre de constantes, qui sont les fondements de cette loi : 1° la fréquence des cas de menstruation pendant l'allaitement diminue à mesure qu'augmente le nombre des grossesses et plus exactement des

(1) Johnstone attribue l'absence de menstruation chez les quadrupèdes à ce que les produits que drainent les règles des bipèdes sont resorbés par les lymphatiques utérins. Cette hypothèse ingénieuse, trop ingénieuse même au premier abord se fonde sur un fait anatomique, à savoir l'importance des lymphatiques utérins; il serait intéressant de voir si chez la femelle isolée au moment des chaleurs, il se produit des modifications du chiffre des leucotytes et de leurs propriétés diastasiques.

lactations, c'est-à-dire à mesure qu'augmentent les qualités de nourrice; 2° la date du rétablissement de la menstruation recule dans la même mesure; 3° une multipare bonne nourrice n'ayant jamais été menstruée pendant son allaitement, est menstruée, si elle allaite à un âge avancé; cet allaitement sera défectueux et il faudra l'interrompre.

Ossian Surdin a eu des résultats un peu différents; sur trois cent cinquante-cinq femmes qui allaitaient, 55 o/o ont eu leurs règles. Mais lorsqu'on prescrivait l'allaitement mixte,on observait en général aussitôt le retour des règles; enfin les règles disparaissaient d'autant plus que la femme était plus grande multipare.

Il est assez fréquent que les aménorrhées non gravidiques s'accompagnent de galactorrhée discrète ou profuse. Bilsted a observé une femme qui, cinq ans après un allaitement, présentait de la galactorrhée avec aménorrhée. Un traitement utérin par la ventouse de Bier amena une congestion utérine à la suite de laquelle les règles sont réapparues en même temps que l'écoulement de lait disparaissait. Blondel a publié l'étude de douze cas de superinvolution utérine avec aménorrhée et galactorrhée persistante survenu après un accouchement ou un avortement. Le lait était en quantité variable et lorsqu'il y en avait suffisamment pour pratiquer l'analyse, on trouvait une richesse exceptionnelle en beurre.

La période menstruelle retentit sur l'allaitement le plus souvent d'ailleurs d'une façon discrète. Il se produit toujours chez le nourrisson une élévation de température, qui de 37° en moyenne monte à 37°8. M. le Pr Weill a insisté sur cette hyperthermie, dans la thèse de Plantier : elle débute un jour avant le début des règles et n'existerait plus dès le dernier jour.

On observe également de la diarrhée et des érythèmes. Budin diagnostiquait les règles des nourrices par le retour périodique de certains accidents de petite intoxication chez les enfants. D'après Charrin (p. 108) et Stapfer (p. 38) toutes ces modifications seraient plutôt le fait de la prémenstruation que de la menstruation. Roche publie dans sa thèse six analyses de Nicloux d'après lesquelles dans le lait de la période menstruelle, il y a augmentation de l'extrait sec et diminution du beurre. On sait d'autre part que : « les bêtes nymphomanes sont de pitoyables laitières » (Cornevin). A vrai dire, les documents précis sur le lait de ces vaches sont rares, « la modification la plus intéressante remarquée est la grande teneur en matières albuminoïdes » (Mon-

voisin). Quant à l'influence des chaleurs, nous n'avons pas de données constantes. Mais à côté de ces données chimiques peu nombreuses, il reste la donnée pratique de l'influence de la castration. J'ai eu l'occasion de m'entretenir de ce sujet avec M. Lermat, qui est le vétérinaire auquel s'adressent presque tous les nourrisseurs de Paris et de la banlieue pour les soins à donner à leurs vaches : la valeur marchande du lait des vaches castrées, sa teneur plus grande en beurre sont des faits incontestables. La castration s'impose absolument chez certaines de ces vaches parquées qui deviennent nymphomanes (vaches cassées) et l'on trouve en général des ovaires très augmentés de volume, parfois gigantesques et presque toujours kystiques. Océanu et Babes, contrôlant les études multiples faites par les éleveurs, constatent que chez la chèvre la castration prolonge la secrétion lactée, augmente le rendement du lait et sa teneur en beurre, caséine et phosphore et diminue la quantité de lactose.

La lactation n'agit pas seulement sur la fonction menstruelle, mais encore sur l'état anatomique du tractus génital. Elle favorise grandement la rapidité de l'involution utérine et même en augmente l'intensité, si bien qu'on observe à ce moment la disparition des fibromes utérins. On peut observer parfois de l'hyperinvolution permanente avec douleurs sous l'influence de la ladation : c'est la maladie de Frommel (Fraenkel).

Cette action semble relever d'un mécanisme humoral. Schiffmann et Vystavel par l'injection d'extrait mammaire à quatre femelles pleines provoquèrent quatre fois l'avortement. Le même extrait injecté à des femelles non pleines détermine une atrophie très prononcée de l'utérus et des ovaires. Les expériences sur des animaux jeunes donnèrent un résultat plus net encore. Les organes génitaux d'une femelle traitée, pendant quatre semaines, avec quinze c. c. d'extrait, étaient d'un volume égal au tiers de celui de la femelle témoin. L'examen microscopique révélait de l'atrophie des glandes utérines et on notait une augmentation du volume des surrénales.

Plusieurs médecins (Pochon, Batuaud, Luncz) ont traité, avec des succès divers, certaines métorrhagies et certains fibromes des extraits de glande mammaire.

BIBLIOGRAPHIE

Angel et Bouin. — Recherches sur les fonctions du corps jaune gestatif. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, janvier 1910, p. 1.

Bilsted. — Galaktorré med aménorré. *Ugeskrift for Loeger*, 26 juin 1913, p. 1124.
Batuaud. — L'opothérapie mammaire en gynécologie. *Soc. méd. de l'Elysée*, 1909, p. 31.
Blondel. — Un cas de superinvolution utérine avec aménorrhée et galactorrhée persistant depuis 14 mois. *Société d'obstétrique*, 17 mai 1900.
Budin. — Traité pratique d'allaitement. 2e éd. 1907, p. 53.
Chapotin. — Menstruation tardive et fécondité. (Thèse de Paris, 1904-1905.)
Cornevin. — Traité de zootechnie générale. 1891, p. 990.
Jacob. — Rapports de la menstruation et de l'allaitement. (Thèse de Paris, 1897-1898, n° 159.)
Jakobi. — *American journal of obstetrics*, 1885.
Luncz. — (Thèse de Paris.)
Monvoisin. — Le lait. 1911, p. 112 et 130.
Oceanu et Babes. — Les effets physio. de l'ovariotomie chez la chèvre. *Acc. des Sc.* 23 janvier 1903.
Pinard. — *Bullet. médic.* 11 déc. 1909, p. 1121.
Plantier. — De l'élévation de température du nourrisson pendant les règles de la nourrice. (Thèse de Lyon, 1903-1904, n° 155.)
Pochon. — Observations d'opothérapie mammaire et ovarienne. *Société médicale de l'Élysée*, 1909, p. 64.
Ponsoye. — Contribution à l'étude des rapports réciproques de la lactation et de la menstruation. (Thèse de Lyon, 1906-1907, n° 38.)
Pottet. — Contribution à l'étude anatomique, histologique et physiologique du corps jaune pendant la grossesse. 1910-1911, n° 6.
Puech et Vanverts. — Du rôle du corps jaune dans le développement de l'œuf. *Echo médical du Nord*, 1913, n° 25, p.
Ravano. — Ueber die Frage nach den Thaetigkeit des Eierstoks in des Schwangerschaft. — *Arch. für Gynaekologie*, 1907, tome LXXXIII, fasc. 3, p. 587.
Roche. — Influence de la menstruation de la nourrice sur l'enfant qu'elle allaite. (Thèse de Paris, 1901, n° 488.)
Roule. — L'embryologie générale. S. d., p. 17.
Schiffmann et Vystavel. — *Wiener Klinische Wochenschrift*, 13 février 1913.
Surdin. — Zur Frage der Menstruation waehrend des Stillens. *Centralblatt für Gynaek.*, 13 février 1909, n° 7, p. 242.
Tarnier. — *Journal des sages-femmes*, 1894, tome XXII, p. 43.
Sellet. — Contrib. à l'étude des gestations prolongées. Th. de Paris, 1913.

CHAPITRE V

Production expérimentale de l'hyperémie utérine.

L'hyperactivité de l'ovaire par excitation mécanique, néoplasique ou inflammatoire détermine des hémorragies. — Aux faits bien connus d'aménorrhée par castration et par hypoplasie ovarienne, on a opposé sous le nom d'hyperovarie un syndrome qui serait caractérisé principalement par des hémorragies. Au point de vue expérimental, d'autre part, nous savons que, dans certains cas, des excitations mécaniques, néoplasiques ou inflammatoires de l'ovaire peuvent déterminer des hémorragies utérines.

Cohnstein, par des pressions méthodiques sur l'ovaire, a obtenu quelquefois, mais pas toujours, une accélération dans l'apparition de la menstruation. Strassmann, en injectant des liquides dans l'ovaire, a observé une augmentation des sécrétions utéro-vaginales.

Vanverts et Paucot ont publié dernièrement une observation de métrorrhagies dues à des adhérences unissant l'ovaire à un appendice enflammé.

Le Blaye a vu apparaître, au cours d'oreillons typiques chez une femme adulte, des douleurs ovariennes vives avec fièvre et ménorrhagies précédées d'une perte d'eau. Mais d'une revue générale qu'il fait à ce propos, il résulte que dans d'autres cas d'ovarite ourlienne, les règles qui devaient apparaître ont manqué ou sont survenues en retard.

Christianu a vu une malade d'une vingtaine d'années qui souffrait de métrorrhagies. On lui extirpa un épitholioma ovarien gros comme une orange qui, à l'examen histologique pratiqué par Lecène, était formé de cellules analogues à celles du follicule de Graaf. Après l'opération, les règles deviennent normales.

De Rouville a observé une femme de 38 ans qui depuis cinq ans avait présenté des métrorrhagies abondantes, alternant avec des phases d'aménorrhée; la laparotomie lui permit d'enlever des kystes dermoïdes bilatéraux, l'ovaire droit était entièrement

kystique sans trace de tissu ovarien normal et l'ovaire gauche seul comportait une mince coque de tissu ovarien. Pour éclaircir le processus pathogénique de ce kyste dermoïde hémorragipare, M. de Rouville fit un examen histologique approfondi de cette coque: il y trouva des follicules primordiaux et des corps jaunes normaux ou atrétiques, qui étaient tous arrivés au stade fibreux. Il n'y avait pas d'hyperproduction de cellules lutéiniques. Pour l'auteur, les lésions angiomateuses qu'il constata au niveau de l'utérus semblent devoir être incriminées plus que l'excitation de l'ovaire.

Mériel a pratiqué une ovariectomie unilatérale chez une fillette de quatorze ans, qui dès les premières règles avait eu des ménorrhagies et des phénomènes douloureux. Il trouva un gros kyste de l'ovaire et de la dégénérescence microkystique; l'autre ovaire était absolument sain : à la suite de cette extirpation, la menstruation devint normale.

Boeckel a décrit des kystes sanguins ménorrhagiques, augmentant à chaque menstruation et s'accompagnant d'hémorragies profuses. J'ai observé un cas de ce genre à l'occasion d'une hystérectomie, pratiquée par mon maître, M. Wiart, chez une femme à qui Woimant avait extirpé les trompes et un ovaire. Cette malade présentait des ménorrhagies profuses et nous lui extirpâmes l'utérus et l'ovaire restant, lequel était formé par un énorme kyste folliculaire du corps jaune.

On observe souvent la coexistence de ménorragies et d'ovarite sclérokystique. On a étudié, depuis une quinzaine d'années, les conditions pathogéniques de ces hémorragies. Forgue et Massabuau ont publié, en même temps que les résultats de leurs recherches personnelles, une excellente revue générale sur ce sujet. Ces pertes de sang sont quelquefois assez importantes pour constituer une indication opératoire, à l'exclusion de tous autres symptômes. Elles se présentent sous forme de ménorrhagies et aussi de règles de quinzaine (syndrome de Bouilly). Elles persistent après curetage et guérissent après extirpation, résection ou ignipuncture de l'ovaire. Les ovaires sclérokystiques à prédominance scléreuse ne déterminent pas d'hémorragies. Cette complication ne se voit que s'il existe un très grand nombre d'atrésies folliculaires. Il y a alors une énorme hyperproduction de cellules lutéiniques. On note souvent chez ces femmes des symptômes qu'on rattache à une trop grande activité du tissu ovarien : précocité intellectuelle et sexuelle, fécondité, exagération de l'élimination d'azote et de phosphore.

Ces faits nous ramènent à la théorie d'Hitschmann et Adler. Nous avons vu que, pour ces auteurs, l'hypertrophie et l'hyperplasie glandulaire des fausses métrites hémorragiques reconnaissent pour cause un trouble de la sécrétion ovarienne : l'ovaire est trop riche en cellules sécrétantes, aussi l'utérus est-il toujours en état cataménial. La lésion ovarienne est quelquefois une dégénérescence microkystique ; mais souvent aussi il s'agit simplement d'une exagération des atrésies folliculaires. Les métrorrhagies de la ménopause auraient une même origine. (Forgue et Massabuau.)

Très souvent dans les cas de greffes ovariennes, après une période de règles régulières et normales, on voit les règles devenir très abondantes et généralement c'est un signe avant-coureur de la ménopause définitive. J'ai rencontré plusieurs de ces cas.

M. de Rouville a observé des faits analogues : une femme (obs. V) vit disparaître des métrorrhagies après ablation d'une greffe dans laquelle d'ailleurs l'examen histologique ne montra pas d'atrésies folliculaires. On peut supposer toutefois que l'hypertrophie des corps jaunes signalée dans les expériences de Cormichaël est le *primum moveus* de cette phase ménorrhagique dans la majorité des cas.

Louis Bazy a attiré l'attention sur des métrorrhagies et des ménorrhagies très abondantes où l'examen montrait des utérus normaux et des hydrosalpinx dont le volume subissait des variations en rapport avec le cycle menstruel. Il se demande si l'hydrosalpinx n'est pas la cause des hémorragies ; il tend à en conclure que ce sont la marque d'une hyperémie utéro-tubaire dont la nature reste à déterminer. Il s'agit vraisemblablement là aussi d'un trouble ovarien.

Enfin, un bon nombre des hémorragies au cours de l'évolution des fibromes est en rapport avec une lésion ovarienne. Tous les fibromes qui saignent ne sont pas accompagnés de dégénérescence de la trame ou de lésions de la muqueuse. Or les fibromes, avec une fréquence extrême, s'accompagnent de modifications ovariennes. Pilliet a signalé la coexistence de corps jaunes géants avec des fibromes. Daniel a insisté dans un travail d'ensemble sur la fréquence des altérations annexielles. Fabre, inspiré par Forgue et Massabuau, a publié des examens histologiques qui montrent une exagération du nombre des atrésies. A vrai dire, de Jong n'a pas trouvé de lésions constantes, en particulier, cette hyperproduction des atrésies. Mais elle note que, quand les hémorragies étaient régulières, il y avait deux corps jaunes

sur l'ovaire et que, dans les cas où elles étaient irrégulières, il n'y avait pas de corps jaune (p. 107). Pour Theilhaber, ce sont les follicules en voie d'accroissement qui déterminent les hémorragies.

L'extirpation des ovaires fait presque toujours cesser les hémorragies des fibromateuses; Tissier (cité par de Jong, p. 114) a vu que, sur 145 castrations pour fibromes, les hémorrhagies n'avaient persisté que sept fois. Les effets de l'irradiation de l'ovaire donnent des résultats analogues (sans qu'on puisse compter sur la constance de cet effet au point de vue thérapeutique).

Ce n'est pas à dire qu'en dehors de puerpéralité et des ulcérations néoplasiques, il n'y ait pas d'autres causes de métrorrhagies que l'hyperactivité ovarienne. En effet, les troubles circulatoires généraux (asytolie) ou les troubles circulatoires locaux (parésie utérine de Theilhaber) (1) peuvent déterminer des ménorrhagies.

La plupart des emménagogues agissent également par congestion pelvienne. Les quelques recherches histologiques que j'ai faites après injection de safran, de cantharidine et surtout d'apiol montrent la congestion très nette de l'utérus, et une congestion minime de l'ovaire.

Certains extraits d'ovaires déterminent de l'hyperémie et de l'hypertrophie des organes génitaux. — Toute la physiopathologie de la castration et des greffes ovariennes nous a montré que l'ovaire agit sur l'utérus par voie humorale. On a cherché à isoler les hormones qui assurent cette fonction.

Carnot, en injectant du sang de chienne en chaleur à d'autres chiennes, a obtenu, dans un cas, un rut immédiat. Aschner a déterminé, par de faibles doses d'extrait d'ovaire injecté sous la peau, de l'hyperémie utérine et de l'hématométrie. Hermann a extrait du corps jaune une substance définie et proche des phosphatides (pentamino-disphosphatide) qui provoque chez la lapine jeune, l'hyperémie de toute la muqueuse génitale, puis si l'on prolonge l'expérience, l'hypertrophie de l'utérus. Les ovaires présentent un grand nombre de follicules en voie de maturation. Le cycle du rut devient de deux semaines au lieu de quatre.

Les recherches de Iscovesco sur les lipoïdes ovariens ont eu un assez grand retentissement et des applications pratiques déjà nombreuses. On sait l'importance qu'a prise l'étude physicochi-

(1) Le rôle du muscle utérin dans la genèse des métrorrhagies avait été signalé par M. Doléris bien avant Theilhaber.

mique et biologique des lipoïdes au cours de ces dernières années. Le mot lipoïde est un terme d'attente par lequel, depuis Overton, on désigne des éléments cellulaires solubles comme les graisses, dans l'éther, le chloroforme, et des liquides voisins et qui ne sont pas les graisses banales. Le lipoïde, qu'on extrait d'un organe, est composé de plusieurs substances, telles que lécithine, cholestérine, etc... et parmi toutes ces substances il y en a qui présentent certaines propriétés physiologiques : ces graisses sont des « graisses nobles »; les lipoïdes ont la propriété de fixer un certain nombre de toxiques, ils les charrient, les exaltent ou les inactivent. M. Iscovesco a extrait les lipoïdes d'un grand nombre d'organes par des solvants divers. Certains agissent sur l'organe, d'où on les a extraits, de diverses façons : ce sont des lipoïdes homostimulants ou autorégulateurs; leur injection répétée détermine un hyperfonctionnement qui se traduit à la longue par l'hypertrophie.

Il a extrait, de l'ovaire desséché et pulvérisé, une quantité totale de lipoïdes qui représentent 3, 1 pour cent de l'ovaire frais. Ces lipoïdes se divisent en cinq portions qui, suivant leur ordre d'extraction, sont : 1° le lipoïde soluble dans l'alcool; 2° dans l'acétone; 3° dans l'éther; 4° dans le chloroforme; 5° dans l'alcool. Le cinquième groupe, qui résulte du second épuisement par l'alcool, est celui dont il a surtout étudié le pouvoir (lipoïdes V D c.).

Il est formé de lécithalbumines et ses effets sont toujours identiques, quelle que soit l'espèce animale. Il n'est pas toxique pour le cobaye, le chien, le lapin. A une dose énorme, correspondant à cinquante-cinq grammes d'ovaires frais, il tue la grenouille. Ce produit a été injecté à des cobayes femelles vierges, en ayant soin d'avoir des témoins de même âge, même poids et souvent même portée. Les animaux sacrifiés après un traitement prolongé présentaient parfois de l'hématométrie et presque toujours de l'hypertrophie utérine; le poids moyen des utérus étant de 2.12 au lieu de 0.80 pour les témoins. Les ovaires pesaient 0.212 au lieu de 0.09. Les autres glandes ne présentaient pas de modification pondérale, sauf la thyroïde (0.121 au lieu de 0.076). Le poids du corps était un peu augmenté (après soixante jours, le gain était 71 0/0 du poids initial au lieu de 57 0/0) et surtout la croissance était plus régulière. Les mêmes effets ont été obtenus avec un lipoïde extrait du corps jaune. Iscovesco a extrait du corps jaune un autre lipoïde (V. Da) qui active l'involution utérine, tant et si bien que, douze jours après le part, l'involution est

terminée alors que le témoin a fini seulement un mois après.

Ces recherches sont extrêmement intéressantes.

Je leur adresse pourtant un reproche : c'est de s'être trop tenu au lipoïde. J'ai dit tout à l'heure ce que cette notion avait d'empirique. Le lipoïde est peut-être actif par lui-même, mais peut-être aussi par les substances qu'il fixe : des recherches analytiques s'imposent, pour décomposer le mécanisme des divers facteurs. Après bien d'autres, j'ai essayé d'obtenir cette dissociation sans succès jusqu'ici.

Mais, employant une autre méthode en quelque sorte synthétique, j'ai injecté à des femelles des lipoïdes purs du commerce en même temps que divers extraits ovariens et j'ai noté l'aspect histologique du tactus génital. J'ai comparé les résultats obtenus avec ceux que donnait l'injection des extraits employés seuls.

1° *Extrait soluble d'œufs* (1) *de hareng.* — J'ai recueilli cent dix-sept grammes d'œufs frais de harengs, qui ont été desséchés dans le vide et à basse température par M. Choay, puis délipoïdés, et ont donné quarante-quatre grammes d'extraits J'ai pris 3 gr. 4 de cet extrait que j'ai dissous dans l'eau et que j'ai réparti par parts égales entre 4 femelles vierges de cobaye. J'ai ainsi injecté environ 0.80 par animal chaque jour.

Le cobaye n° 4 a reçu des injections quotidiennes pendant cinq jours. A l'examen histologique, on ne trouve pas de congestion utérine ni ovarienne. L'ovulation est très active.

Le cobaye n° 5 a reçu des injections quotidiennes pendant quatre jours. A l'examen histologique, on trouve un utérus normal avec hyperplasie du tissu conjonctif, de la réplétion des grosses veines de l'utérus et de l'ovaire, des capillaires normaux et une ovulation normale.

Le cobaye n° 9 a reçu des injections quotidiennes pendant trois jours. L'utérus est normal, l'ovulation est très active.

Le cobaye n° 8 a reçu des injections quotidiennes pendant

(1) Je me suis servi non seulement d'extrait d'ovaire, mais aussi d'extraits d'œufs. L'ovaire doit ses propriétés aux ovules qu'il contient, soit par le retentissement que le métabolisme ovulaire a sur l'économie, soit par l'action des cellules ovariennes satellites. Au cours de ses expériences sur les extraits d'ovaire, Aschner a obtenu avec des extraits placentaires des modifications utérines encore plus marquées qu'avec les premiers : hyperémie utérine et ovarienne, maturation d'un grand nombre de follicules, hypertrophie folliculaire, métrorrhagies, et toutes les fois qu'il y avait métrorrhagies, présence d'un corps jaune. Ces hormones placentaires seraient pour Halban la cause de la crise génitale des nouveau-nés. (Voir à ce sujet Romme. *Presse médicale*, 19 juillet 1905, p. 451 ; Renouf. *Thèse de Paris*, 1905 ; Goguididzé, in *Semaine médicale*, 30 juillet 1913, p. 367 ; Lequeux et Marioton, *La crise génitale chez le nouveau-né*, Société d'obstétrique de Paris, 20 janvier 1911.)

deux jours. L'utérus est normal, l'ovulation est très active.

2° *Phosphatides ovariens de la truie.* — Des lipoïdes ovariens sont solubilisés dans l'éther et précipités par l'acétone à plusieurs reprises. J'injecte le précipité sous la peau en solution huileuse ou en émulsion aqueuse à des femelles de cobayes.

Le cobaye n° 36 reçoit une injection de 0.75 de phosphatides et est sacrifié le quatrième jour. A l'examen histologique, on trouve l'utérus et l'ovaire congestionnés, le second plus encore que le premier.

Le cobaye n° 34 reçoit la même dose et est sacrifié le même jour. La congestion utérine et ovarienne est très nette.

Le cobaye n° 50 (vierge) reçoit un gramme de phosphatides à trois reprises avec deux jours d'intervalle et est sacrifié le neuvième jour. A l'examen histologique comme à l'inspection macroscopique, on trouve une congestion ovarienne notable. Les surrénales sont opaques, sans spongiocytes.

Le cobaye n° 51 (vierge) est traité de même. A l'inspection, on note de la congestion génitale et périgénitale. Au microscope, on voit une légère congestion utérine et ovarienne et des hémorragies de la surrénale.

3° *Lipoïdes solubles dans l'éther et dans l'acétone.* — Les lipoïdes résiduels de l'extraction des phosphatides sont injectés à la dose de 0.80 en solution huileuse à des femelles de cobaye.

Le cobaye n° 39 reçoit une injection et est sacrifié le quatrième jour. On trouve une légère congestion utérine et ovarienne.

Le cobaye n° 48 reçoit trois injections avec deux jours d'intervalle et est sacrifié le neuvième jour. L'utérus n'est pas congestionné, l'ovaire l'est très peu. Il y a un peu d'augmentation du tissu conjonctif sous-muqueux et la surrénale est en hyperépinéphrie légère.

4° *Extrait soluble d'œufs de harengs et cholestérine.* — L'extrait, dont la préparation a été indiquée plus haut, est injecté à la dose de 0.80, et on émulsionne dedans une quantité égale de cholestérine.

Le cobaye n° 6 reçoit quatre injections quotidiennes. On trouve à l'examen histologique de la congestion capillaire et veineuse de l'utérus et de l'ovaire. Les surrénales sont uniformément creusées de fines vacuoles.

Le cobaye n° 7 qui subit le même traitement présente un utérus et des ovaires énormes. L'examen histologique montre un œdème utérin considérable, des cellules muqueuses en hypertrophie, du mucus dans la cavité, un peu de congestion au ni-

veau de la corne, un ovaire normal et une ovulation très active.

Le cobaye n° 11 reçoit une injection quotidienne pendant trois jours et présente une congestion légère de l'utérus et de l'ovaire.

Le cobaye n° 10 reçoit une injection quotidienne pendant deux jours et présente de la congestion utéro-ovarienne très nette.

5° *Extrait thermostabile soluble d'ovaire de truie et cholestérine.* — Je me suis servi d'un extrait d'ovaire préparé de façon analogue à l'extrait d'œufs mais qui a été chauffé pour les besoins de la conservation et je fais au cobaye n° 15, en dix-neuf jours, neuf injections de 0.10 d'extrait et 0.20 de cholestérine. On trouve à

Muqueuse utérine du cobaye n° 15.

l'examen histologique une congestion utérine énorme, la plus marquée de toutes nos préparations, un véritable aspect angiomateux et de la congestion ovarienne très marquée.

6° *Phosphatides ovariens et cholestérine.* — Le cobaye n° 30 reçoit 0.75 de phosphatides et autant de cholestérine. Il est sacrifié quatre jours après ; l'utérus est congestionné et l'ovaire encore plus.

Le cobaye n° 35 subit le même traitement ; la congestion de la corne et de l'ovaire est extrêmement marquée.

Le cobaye n° 52 (vierge) reçoit un gramme de lipoïde et autant de cholestérine à trois reprises avec deux jours d'intervalle

et est sacrifié le neuvième jour. La muqueuse utérine est épaisse adénomateuse et congestionnée d'une façon intense. L'ovaire est légèrement congestionné. La surrénale est en hyperépinéphrie.

Le cobaye n° 54 (vierge) est traité de la même façon. La muqueuse utérine est très épaisse et légèrement congestionnée. L'ovaire est nettement congestionné. La surrénale est en hyperépinéphrie.

7° *Lipoïdes solubles dans l'éther et l'acétone lécithinc.* — J'injecte 0.50 de lipoïde et autant de lécithine à trois reprises, avec deux jours d'intervalles, au cobaye (vierge) n° 49 et je sacrifie le neuvième jour. La muqueuse utérine est épaisse avec quelques kystes, il existe une légère congestion utéro-ovarienne.

8° *Ovolécithinc.* — Le cobaye n° 12 reçoit pendant six jours une injection quotidienne de 0.10 d'ovolécithine Billon en solution dans l'huile. On observe une congestion nette.

Le cobaye n° 17 reçoit, en dix-neuf jours, neuf injections d'une émulsion aqueuse d'ovolécithine Merck; on trouve au microscope de la congestion qui est légère au niveau de l'utérus, plus accentuée au niveau de la corne et très accentuée au niveau de l'ovaire. Plusieurs glandes utérines sont kystiques.

9° *Phosphatides divers.* — J'injecte au cobaye vierge n° 146 dix centigrammes de phosphatides thyroïdiens préparés comme les phosphatides ovariens et mis en émulsion dans l'eau physiologique et je pratique ainsi quatre injections en cinq jours. La congestion utérine est assez nette.

J'injecte les mêmes doses de phosphatides hypophysaires dans les mêmes conditions au cobaye vierge n° 145 et je n'ai aucune modification.

Il en est de même pour le cobaye vierge n° 143 qui reçoit, pendant quatre jours, une injection quotidienne de phosphatides de foie de morue en solution dans l'huile à la dose de cinq centigrammes.

10° *Cholestérine seule.* — J'injecte à quatre reprises en cinq jours dix centigrammes de cholestérine au cobaye vierge n° 147 et j'obtiens une congestion intense avec hématométrie.

Les résultats obtenus peuvent donc s'énoncer ainsi :

Extrait soluble d'œufs de hareng : rien;

Phosphatides ovariens : congestion nette;

Lipoïdes solubles dans l'acétone : congestion légère ou nulle;

Extrait soluble d'œufs cholestérine : congestion nette;

Extrait thermostabile soluble d'ovaires cholestérine : congestion extrême;

Phosphatides ovariens cholestérine : congestion nette;

Lipoïdes solubles dans l'acétone lécithine : congestion légère;

Ovolécithine : congestion nette;

Phosphatides thyroïdiens : congestion légère;

Phosphatides hypophysaires et hépatiques : pas de congestion;

Cholestérine seule : congestion extrême.

En résumé: 1° les extraits solubles dans l'eau sont à peu près inactifs. Au contraire, s'ils sont associés à la cholestérine, ils deviennent très actifs. Mais cette activité est due à l'action propre de la cholestérine;

2° Les phosphatides ovariens, seuls ou associés à la cholestérine du cerveau, sont très actifs. Il en est de même de l'ovolécithine. Ces données sont conformes à celles d'Iscovesco et à ce que dit Pottet (p. 64), à savoir que la substance active du corps jaune est probablement une lécithine;

3° Les lipoïdes solubles dans l'acétone seuls sont peu actifs. Ils le sont davantage s'ils sont associés à l'ovolécithine.

J'avais employé dans ces expériences l'ovolécithine comme un modificateur de l'action des extraits génitaux : or celle-ci est un produit génital, qui est susceptible d'avoir convoyé des substances actives. Le plus grand nombre des expériences de tout ordre, faites par les physiologistes, sur la lécithine ont été exécutées par ingestion. La lécithine est débarrassée au cours de la digestion des substances génitales qu'elle a absorbées, puis elle est décomposée en ses matériaux élémentaires. Ceux-ci sont absorbés et vont reconstituer la lécithine, à moins qu'ils n'agissent pour leur compte. Quoi qu'il en soit, ce n'est plus de l'ovolécithine.

J'ai donc cherché à me procurer des lécithines non génitales. C'est ainsi que j'ai expérimenté avec les phosphatides thyroïdiens, hypophysaires et hépatiques. Les deux derniers n'ont déterminé aucune congestion. Je crois que la lécithine privée des produits qu'elle convoie est, pour le moins, inactive et je rapproche volontiers cette impression des deux faits suivants :

D'une part, Wilczinski a vu que les règles étaient diminuées ou retardées sous l'influence d'ingestion prolongée de lécithine (trois fois par jour, dix centigr.);

D'autre part, Césa-Bianchi a signalé l'atrophie de la glande

interstitielle de l'ovaire chez les mammifères hibernants. Or j'ai démontré qu'une grande partie des phénomènes métaboliques au cours de l'hibernation sont dus à la lécithine de la masse hibernale (1).

On peut déduire de ces deux faits qu'il y a antagonisme entre la lécithine et le principe ovarien hyperémiant. Par ailleurs, étant donné l'action hyperémiant des phosphatides ovariens, on peut supposer que la lécithine, pour exercer son action anti-principe-hyperémiant, a fixé ce principe et sans doute en plus grande quantité qu'elle n'a pu le neutraliser.

L'effet de l'ingestion de cholestérine est plus difficile à expliquer : ou bien il s'agit d'une action spécifique, ce qui est peu vraisemblable, ou bien la cholestérine détermine une modification du métabolisme général qui, à son tour, détermine une hyperproduction du principe hyperémiant, ou enfin il s'agit d'un de ces cas fréquents dans lesquels il existe un antagonisme biologique de la lécithine et de la cholestérine, antagonisme en rapport avec la formation de complexe physico-chimique entre ces deux lipoïdes.

BIBLIOGRAPHIE

Aschner. — *Arch. für Gynæk.*, 1913, tome XCIX. (Analyé in *Semaine médicale*, 1913, p. 404.)

Bazy. — Les métrorrhagies des hydrosalpinx. *Journal des praticiens*, 21 septembre 1912, p. 593.

Carnot. — Opothérapie. 1910, p. 307.

Cesa Bianchi. — Osservazioni sulla struttura et sulla funzione della cosidetta ghiandola interstitiale dell' ovaia. *Archivio di fisiologia*, 1907, p. 523.

Chistian. — Un cas d'épithéliome à granulations de lutéine, d'origine probablement ovarienne. *Bull. et mém. de la Soc. anatomique*, juin 1910, p. 639.

Cohnstein. — Beitraegen zur Lehre der Ovulat. *Deut. med. Woch.*, 1890.

C. Daniel. — État des annexes dans les fibromes utérins. *R. de gyn. et de chir. abd.*, 1903, p. 25 et 196.

Fabre. — Les lésions des ovaires dans les fibromes utérins. (Thèse de Montpellier, décembre 1910.)

Halban. — Réactions gravidiques des organes fœtaux et leur involution puerpérale. *Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynaekologie*, 1905, tome LIII, fasc. 2, p. 191.

Forgue et Massabuau. — Les métrorrhagies de la ménopause. *Presse médicale*, 28 septembre 1912, p. 793.

Forgue et Massabuau. — L'ovaire à petits kystes (2 et 3e parties). *Rev. de gyn. et de chir. abd.*, 1910, p. 209 et 305.

Hermann. — 85e Congrès des naturalistes et médecins allemands. Vienne, septembre 1913. (In *La Gynécologie*, novembre 1913, p. 690.)

(1) On sait que, pendant la nuit polaire, qui est longue de quatre mois, les femmes esquimaux dorment et ne sont pas réglées, et que les conceptions datent toutes de cette époque. Or, il y a des cas où la masse hibernale existe chez l'homme. Shinkiski-Hataï l'a trouvée trois fois chez le fœtus et mon ami Géry m'a montré deux tumeurs développées chez l'adulte aux dépens de cet organe. (Géry. — *Bull. et mémoires de la Soc. anat.*, mars 1914, p. 111.)

Iscovesco. — Action d'un lipoïde (V D C.) extrait de l'ovaire sur l'organisme. *C. R. hebdomad. des séances de la Société de biologie*, nº 32 du 21 novembre 1913, tome LXXV, p. 393.

Iscovesco. — Les lipoïdes du corps jaune. *C. R. hebd. de la Soc. de biologie*, 20 juillet 1912, p. 189.

Iscovesco. — Les lipoïdes homo-stimulants de l'ovaire et du corps jaune. *Rev. de gyn. et de chir. abd.*, 1er mars 1914, p. 161.

De Jong. — Étude anatomo-clinique de l'ovaire chez la femme. (Thèse de Paris, avril 1914.)

Le Blaye. — Sur un cas d'ovarite ourlienne avec métrorrhagies. *Arch. méd.-chirurg. de province*, 1912 (?), p. 885.

Mériel. — Dysménorrhée membraneuse par kyste hématique volumineux de l'ovaire chez une fillette de 14 ans. *Soc. d'obst. de Toulouse.* (In *C. R. de la Soc. d'obst., de gyn. et de péd. de Paris*, tome XIII, nº 2, février, mars 1911, p. 84.)

Pilliet. — Corps jaune anormalement développé, accompagnant un fibrome utérin. *Bull. de la Soc. anat.*, 1897, p. 368.

Pilliet. — Note sur l'état des corps jaunes de l'ovaire de la fibromatose utérine. *Bull. et mém. de la Soc. anat.*, 1898, p. 293.

De Rouville. — Kystes dermoïdes bilatéraux des ovaires à symptomatologie exclusivement hémorragique. *Réunion obstétricale et gynécologique de Montpellier*, 3 décembre 1913. (In *Bulletin de la Soc. d'obst. et de gyn. de Paris*, 1913, p. 810.)

Strassmann. — Beitraege sur Lehre der Ovulat. *Arch. f. Gynaek.*, 1896, tome LII, p. 134.

Vanverts et Paucot. — Métrorrhagies dues à des adhérences unissant l'ovaire à un appendice enflammé. *Bull. de la Soc. d'obst. et de gyn.*, 1913, nº 5, p. 412.

Vignes et Géry. — Transformation kystique d'un ovaire conservé après une ablation d'annexes. *Bull. et mémoire de la Soc. anatomique*, mars 1913.

Vignes. — La masse hibernale, *Gazette des hôpitaux*, 22 janvier 1914, p. 137.

Vignes. — L'extirpation de la masse hibernale. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 8 nov. 1913, tome LXXV, p. 360.

CHAPITRE VI

Corrélation biologique de l'ovulation, de la menstruation et des autres fonctions ovariennes.

Le tissu génital est toxique. — Nous avons vu que l'ovaire provoquait la menstruation par un mécanisme humoral. Il en est de même pour ses autres fonctions Mais nous ignorons la nature et la genèse des hormones ovariennes. M. Gley, dans un très remarquable rapport sur la notion des sécrétions internes, ne retient que quatre sécrétions internes définies scientifiquement : l'adrénaline, l'antithrombine hépatique, la substance pancréatique glyco-régulatrice et la sécrétine. C'est à ces substances qu'il faut toujours revenir pour juger une sécrétion interne. Elles ont des réactions chimiques propres; on peut les retrouver dans les veines des organes qui les sécrètent; leur action est toujours la même. Il n'en est pas de même des extraits ovariens. Mais le fonctionnement de l'ovaire a des caractères particuliers : son action morphogène s'exerce sur une très longue période; quant à la fonction menstruelle, elle est cyclique. La sécrétion ovarienne n'est ni aiguë comme la sécrétion pancréatique, ni permanente comme le fonctionnement antithrombique. Il est probable que la chimie ovarienne a ses dates, comme toute la vie sexuelle.

Quoiqu'il en soit, tous les efforts pour individualiser une sécrétion interne ovarique n'ont fourni que peu d'éclaircissement. Les extraits ovariens sont des complexes, l'agencement et la proportion relative des éléments serait peut-être aussi importante à connaître que l'action individuelle de chacun d'eux. De plus, jusqu'ici, on n'a trouvé à aucun d'eux d'action spécifique. Les injections expérimentales de divers extraits à des doses élevées permettent seulement d'observer des effets qu'il faut appeler non pas physiologiques, mais toxiques ou pharmacodynamiques. Toutefois, cette activité que nous voyons ainsi à son degré toxique intervient sans doute dans la chaine des phénomènes physiologiques.

En 1898, Ferré et Bestion ont montré que l'extrait aqueux ou glycériné d'ovaire de brebis ou de truies, qui n'est pas toxique

pour le lapin et le cobaye à la dose de 2 /100 du poids de l'animal, tue le mâle à la dose de 4 /100 et la femelle à la dose de 8/100. Une demi-dose injectée dans le péritoine a le même effet. La température, après une élévation passagère, descend par grandes oscillations, en même temps il se produit de l'excitation génitale de l'hématurie, des tremblements et de la paralysie.

Loisel injecte par jour quatre c.c. d'un extrait d'ovaire de grenouille verte traitée par l'eau salée (1) à deux cobayes, un mâle et une femelle pleine : la femelle avorte le deuxième jour, les deux animaux meurent le cinquième. Dans une autre expérience, avec un extrait obtenu au moyen d'eau acidulée, le mâle meurt, la femelle survit et regagne son poids en trente jours. Cette toxicité serait due à des globulines et à des alcaloïdes. Dans une autre série d'expériences, Loisel montre que, pour tuer un kilog. de lapin, il faut 39 c. c. d'une macération d'ovaire de grenouille, 177 c.c. de rein et surrénale, 154 c.c. de muscle, 233 de testicule, des doses énormes de foie. Enfin, il montre que l'ovaire de chienne est également toxique.

Lambert divise finement des corps jaunes de truies, les additionne de liquide de Ringer, filtre et neutralise, puis injecte au lapin sous la peau sans déterminer de troubles, mais les injections dans la veine déterminent des troubles graves tétaniformes. Ces troubles ne se produiraient pas avec l'ovaire privé de corps jaune.

Livon, au moyen d'un extrait de corps jaune (substance A) injecté dans le péritoine à la dose de 20 cgr., tue un kilog. de cobaye après tremblement, dyspnée, convulsions, cris, parésie, paralysie générale et finalement asphyxie.

A côté de la toxicité des glandes génitales, il faut faire une mention spéciale de la toxicité des produits génitaux.

Les produits génitaux sont encore plus toxiques que les extraits d'ovaires. Loisel a montré que les œufs de grenouille, de tortue et de poule, qui sont chargés de deutoplasma lequel est produit par leur activité propre et ne se retrouve pas dans l'ovaire, sont très toxiques pour le lapin. On connaît depuis longtemps la toxicité des œufs de tétrodon (Remy, Takahashi et Inoko) ; Miura et Takesaki ont montré que tous les autres organes de tétrodons, y compris les testicules, n'étaient pas toxiques. Tahari, par une technique minutieuse, a extrait la tétrodontoxine,

(1) Technique, organes desséchés à 35° réduits en poudre, traités par l'eau salée à 50/000 (10 grammes de poudre pour 100 c.c. d'eau salée en moyenne) puis ramenés au même degré cryoscopique.

à composition élémentaire définie $C^{16}H^{31}AzO^{16}$, qui tue 1 gr. de souris à la dose de 0 mmgr 0041 et 1 kilog. de lapin à la dose de 2 milligr. 5. Les œufs d'un certain nombre d'autres poissons sont toxiques (barbillon, barbeau, brochet). Un cas de Goertz est particulièrement démonstratif. Cet auteur soigna une famille où furent malades ceux qui avaient mangé des poissons frais œuvés et non pas ceux qui avaient préféré des poissons laités (cité par Galippe).

J'ai pratiqué une série d'expériences sur la toxicité des extraits d'ovaires de truies et d'œufs de poisson.

J'ai employé trois sortes d'extraits : 1° extrait d'ovaire de truie, obligeamment mis à ma disposition par M. Choay (ovaire desséché dans le vide et à basse température, pulvérisé, délipoïdé, mis en solution dans l'eau physiologique, telle qu'un c.c. corresponde à 0,10 d'extrait et à 0,60 de glande desséchée, puis porté à l'ébullition rapide) ;

2° Extrait d'œufs de hareng ayant subi la même préparation (0, 50 d'extrait = 1 gr. 50 d'œufs) ;

3° Extrait d'œufs de hareng ayant subi la même préparation sauf l'ébullition (même titre). Les injections des trois extraits ont un effet analogue, toutefois le troisième est plus actif.

Premier groupe d'expérience : injection d'extrait, mort. — Le 19 septembre 1913, j'injecte un gr. d'extrait n° 3 (non chauffé) dans la veine de l'oreille d'un lapin mâle pesant 890; il pèse 910 le 20; 880 le 22; 870 le 23; 840 le 25; 710 le 29 et meurt le 7 octobre pesant 640 gr.

J'ai obtenu des résultats analogues avec un cobaye femelle (poids initial 370 gr., injection de 1 gr. d'extrait n° 3) et une souris femelle (injections sous-cutanées répétées de 0,10 d'extrait n° 1).

Deuxième groupe : injection d'extrait, baisse de poids notable.— J'injecte, le 16 avril 1913, 0 gr. 10 d'extrait ovarien à une cobaye femelle du poids de 560. Il pèse 547 le 17; 555 le 18; 507 le 21; 433 le 23; 467 le 24. Le 23, la perte de poids était maxima; elle atteint 5.6 du poids initial.

J'obtiens des résultats analogues dans onze cas où j'ai pratiqué soit une, soit deux, quatre, cinq et jusqu'à huit injections (sous-cutanées ou intra-veineuses) de l'un quelconque des trois extraits).

Je n'ai relevé qu'une exception; c'est celle d'une souris pleine (25 gr.) à qui j'ai injecté 0,10 d'extrait ovarien et dont le poids est augmenté régulièrement.

La perte moyenne, déduction faite de cette exception est de 1/6,8.

On peut donc conclure que l'extrait d'œufs de harengs — chauffé et surtout non chauffé — manifeste de même que l'extrait d'ovaire de truie une action toxique, lente, se traduisant par une perte de poids progressive, qui parfois peut aller jusqu'à la cachexie et même la mort.

Signalons enfin que Fellner a obtenu avec un extrait d'utérus gravide de lapine de l'hypertension, de la tachycardie, de la tachypnée, des convulsions tétaniques et la mort.

On a étudié d'autre part l'action d'extraits d'ovaire sur certaines fonctions : par exemple Charrin et Guillemonat ont vu une augmentation de l'excrétion de l'urée et Loevy et Richter une augmentation de la consommation d'oxygène. On a surtout beaucoup étudié l'action sur la tension artérielle et on avait été amené à conclure que l'ovaire intervenait dans la régulation normale de cette tension. Livon, puis Hallion ont montré cette action hypotensive des extraits ovariens. Schickele a isolé une substance thermostabile et soluble dans l'alcool qui est hypotensive et dont l'action est empêchée par l'adrénaline et l'extrait d'hypophyse. Cette substance préexiste à la puberté et disparaît à la ménopause. Champy et Gley ont expérimenté avec l'ovaire privé de corps jaune. Ils ont obtenu une forte chute de la pression artérielle qui ne peut être contrebalancée que par une énorme dose d'adrénaline.

En ce qui concerne le corps jaune, Lambert a vu que les extraits déterminent un affaiblissement des contractions cardiaques. Villermin a obtenu une chute notable de pression. Champy et Gley ont observé la plus grande activité relative des corps jaunes gravidiques, la plus grande activité de l'ovaire privé de ce corps jaune, l'inactivité des extraits éthérés et acétoniques.

Enfin Fédoroff a montré que l'extrait alcoolique de sang des menstrues abaisse la tension.

Patta a constaté la persistance de l'effet hypotenseur après vagotomie, ce qui implique qu'elle est indépendante de l'action inhibitrice du vague. Pachon et Busquet ont fait la même constatation après atropinisation, c'est-à-dire suppression fonctionnelle de l'appareil inhibiteur intracardiaque. Gautrelet a obtenu des résultats analogues avec des ovaires de crustacés et de mollusques. Il s'agit donc d'une vaso-dilatation active. De plus, ces expériences prouvent que l'action hypotensive de l'ovaire est indépendante de la présence de choline.

Quelle est la signification de ces actions toxiques? Comment interviennent-elles dans le fonctionnement normal? Les travaux critiques de Gley et de Roger doivent nous inspirer une grande prudence : la méthode des injections d'extraits organiques est fertile en surprises. La vitesse d'injection influe sur le résultat, la dilution également : par exemple une dose de 2c c. d'un extrait pulmonaire est toxique alors qu'une dose double, diluée à 80 c.c., non seulement n'est pas mortelle, mais au lieu d'avoir un effet hypotenseur, détermine une légère hypertension. D'autre part, les doses énormes qu'on emploie sont extraphysiologiques. C'est un véritable sabotage : l'on injecte un poison et non pas une sécrétion interne; suivant l'expression très heureuse de Gley, il s'agit d'un effet pharmacodynamique. La multiplicité des extraits qui provoque une même action (par exemple l'hypotension) semble bien être une preuve de non spécifidé.

Toute une série d'auteurs (Bianchi, Lambert, Ancel et Bouin, Roger, Gley et Champy, Livon) ont montré d'autre part que les produits ovariens (ou plus généralement les produits endocriniens) injectés à dose non mortelle déterminent une immunité rapide (quelques minutes) et très marquée (doses plusieurs fois mortelles) mais passagère. C'est la skeptophylaxie de Lambert, Ancel et Bouin, la tachyphylaxie de Gley et Champy. Cette immunité se traduit non seulement par l'absence d'accidents mortels, mais par l'absence d'action sur la tension. Gley et Champy rapprochent ce fait de l'immunisation contre les albumoses.

L'injection de sérum d'un animal immunisé ne protège pas un autre animal, mais ce sérum mélange *in vitro* avec l'extrait atténue sa toxicité. Il est vrai qu'il en est de même pour le sérum d'un lapin neuf.

Ce phénomène doit être présent à l'esprit quand il s'agit d'interpréter les résultats précédents. Il n'implique peut-être pas qu'il n'y ait pas là une action physiologique permanente, mais cette action est différente de celles des autres sécrétions internes que nous connaissons : par exemple l'adrénaline, à laquelle il faut toujours revenir, a une action qui se répète indéfiniment.

D'autre part, l'injection skeptophylactisante est valable également contre un extrait d'un autre organe et c'est un argument pour rejeter l'hypothèse d'une action spécifique.

Le tissu génital a une grande affinité pour certaines substances toxiques. — Quoi qu'il en soit de la valeur de la toxicité ovarienne et ovulaire comme élément d'interprétation, elle constitue un fait dont nous aurons à tenir compte. Il faut en rapprocher cet

autre fait, c'est à savoir que l'ovaire est extrêmement sensible aux intoxications (phénomène de Metchnikoff). Matschinsky, élève de Metchnikoff, en injectant de la toxine tétanique à des poules, a constaté que les divers organes contiennent une quantité de toxine en rapport avec la quantité de sang qui s'y trouve alors que les organes génitaux en contiennent une quantité bien plus forte : une émulsion d'organes génitaux injectée à une souris détermine un tétanos mortel.

De plus, il a trouvé à l'examen histologique un grand nombre d'ovules en dégénérescence. Matchinsky a vu des faits identiques après injection, de toxine diphtérique et aussi d'arsenic. Caliré a trouvé des lésions folliculaires graves et des dégénérescences graisseuses des ovules chez des petites filles mortes de maladies infectieuses. Eisenstein et Hollos signalent la sensibilité des organes génitaux aux toxines tuberculeuses.

Les ovules dégénèrent aussi en présence de produits autotoxiques : c'est ainsi que l'ablation de la rate détermine des lésions analogues (Matchinsky).

Delle Chiaje a vu que le sérum d'une chienne ovariectomisée produit la dégénérescence graisseuse des follicules de l'ovaire. Le sang provenant d'une chienne normale produit d'ailleurs les mêmes effets et il en est encore de même pour le sang de l'animal lui-même. L'extension du processus varie d'ailleurs suivant les cas, la castration double est plus toxique que la castration unilatérale. De même, lorsqu'on pratique une castration unilatérale, il n'en résulte pas seulement une hypertrophie de l'ovaire conservé (Carmichaël et Marshall), mais encore on observe en même temps la dégénérescence d'un grand nombre d'ovules et l'atrésie de plusieurs follicules, comme si l'organe restant devenait insuffisant pour détruire des produits normalement détruits par les deux ovaires (Opocher).

L'ovaire, on le voit, est très sensible aux intoxications.

Cet appel des poisons est non seulement pathologique mais physiologique, et en rapport avec le fonctionnement génital. La toxicité de l'œuf augmente en effet au moment du fonctionnement génital. Phisalix, le premier, a montré que les glandes à venin du crapaud femelle se vident au moment du frai et que les œufs deviennent toxiques. Au cours du développement, les têtards perdent très vite cette toxicité : en effet 150 œufs de crapauds donnent une dose mortelle de Bufotaline (poison cardiaque) et de Bufoténine (poison nerveux) suffisante pour tuer une grenouille alors que l'extrait de trois cents têtards est inactif. Et

Phisalix ajoute : « Il résulte de cette expérience que les poisons contenus dans l'œuf disparaissent pendant les premières phases embryonnaires. La réapparition de ces substances toxiques dans l'organisme est corrélative du développement des glandes à venin. Les poisons fabriqués par ces glandes rentrent dans le sang par le mécanisme de la sécrétion interne, et à l'époque où l'ovaire entre en activité, ils se fixent sur les cellules germinatives pour contribuer à la formation et au développement de l'œuf. Il est donc probable que les poisons jouent un rôle important dans l'ovogénèse et le développement embryonnaire. Peut-être constituent-ils un substratum matériel de l'hérédité et servent-ils à transmettre la caractéristique chimique de l'espèce. » Plus récemment, R. Lévy a vu que la toxine hémolytique des araignées se localise uniquement au niveau des organes génitaux femelles et qu'elle disparaît chez l'embryon pour reparaître seulement quand le jeune est arrivé à l'âge de la reproduction.

On voit que le tissu génital se comporte vis-à-vis de certains poisons comme le système nerveux vis-à-vis de certains autres (essences, toxines, anesthésiques, alcaloïdes). Ceux-ci sont fixés par le tissu nerveux, suivant les lois de la dissolution ou suivant le mécanisme de l'absorption et sont neutralisés par lui, soit complètement (phénomène de Wassermann), soit incomplètement (phénomène de Besredka). Cette fixation est surtout réalisée par les lipoïdes (voir la très remarquable thèse de Guy-Laroche) dont certains, au lieu d'être neutralisants, peuvent être activants.

Le tissu ovarien a la structure d'une graisse noble. — Or le corps jaune et les corps atrétiques sont formés de cellules riches en lipoïdes (thecaluteinzellen). Au point de vue histologique, M. Mulon a opposé aux graisses banales, graisses d'isolement de réserve, de protection, les graisses antitoxiques qui sont pauvres en oléine. Elles sont en petites gouttelettes dans le cytoplasma et lui sont unies intimement. Elles se trouvent dans les organes qui contiennent des poisons et elles apparaissent quand un organe voit accroître ses toxines : par exemple les graisses du corps jaune d'abord banales prenaient ensuite les caractères histochimiques des lipoïdes (Ciulla). De même, les lipoïdes augmentent dans les cellules folliculaires avec la maturation de l'œuf, et dans toutes les cellules ovariennes au cours des intoxications et infections (Ciaccio). Au moment de la régression du corps jaune, les lipoïdes disparaissent dans les vaisseaux lymphatiques (Mulon,

de Jong). Chauffard, Laroche et Grigaut (1) décrivent plus spécialement le corps jaune comme un organe producteur du cholestérine : « Dans le corps jaune en maturation, puis en régression, la cholestérine semble se concentrer pour en sortir ensuite par voie de sécrétion interne au moment où la glande temporaire s'atrophie ». Il est certain que les enclaves des cellules du corps jaune présentent les caractères histochimiques de la cholestérine, recherche de biréfringence, coloration à l'acide osmique, au Nil Blanc, au Sudan III (Flandin).

Mme Ulesko-Stroganova suppose que tout le tissu épithélioïde de la muqueuse utérine tubaire et ovarienne a également un rôle antitoxique.

La lécithine et la cholestérine diminuent la toxicité des extraits d'ovaire et d'œufs. — J'ai injecté, à un certain nombre d'animaux, de la lécithine en même temps que des extraits génitaux dont j'ai donné plus haut la préparation. J'ai obtenu une perte de poids minime et jamais il n'y a eu de mort.

J'injecte 1 gr. d'extrait d'œufs de harengs non chauffés additionnés de lécithine à un cobaye femelle du poids de 370 gr. Le poids du cobaye diminue d'abord, puis augmente. La perte maxima est de 1/9. Pendant ce temps, un autre cobaye femelle qui a reçu de l'extrait seul meurt (voir cobaye femelle de 370 g. du 1er groupe, page 64).

Trois expériences analogues ont été faites avec les trois extraits, les pertes de poids ont été de 0, 1/26 et 1/12; la perte moyenne était donc de 1/17,2.

Dans un autre groupe d'expériences, j'ai injecté de l'extrait et de la cholestérine. La perte de poids a été minime et là encore il n'y a pas eu de mort.

J'injecte sous la peau un gramme d'extrait n° 3 non chauffé, additionné de cholestérine, à un cobaye femelle de 390 grammes. Le cobaye diminue, puis augmente, la perte maxima est de 1/7,8; pendant ce temps le cobaye qui a reçu l'extrait seul est mort, et celui qui a reçu la lécithine a perdu 1/9 de son poids. J'ai fait deux expériences analogues avec les deux autres extraits, la perte de poids moyenne a été de 1/9,4.

Donc la lécithine et, à un moindre degré, la cholestérine diminuent cette action toxique des extraits génitaux femelles. Dans certains cas, les animaux qui ont reçu une injection d'extrait additionné de ces lipoïdes ont résisté alors que les témoins mouraient.

(1) Chauffard, Grigaut et Laroche. Fonction cholestérinogène du corps jaune. *Arch. mens. d'obst. et de gyn.*, 5 mai 1912.

et dans les autres cas, leur perte de poids relative a été moindre que celle des témoins.

Dans une autre expérience, j'ai pratiqué à des cobayes femelles l'injection d'une seule dose (0,10 et 0,20) de lipoïdes, extraits d'ovaires de truie et j'ai également obtenu une perte de poids notable (1/5, 3 et 1/4,5); deux hypothèses sont permises pour expliquer ce dernier résultat; ou bien à côté de la lécithine et de la cholestérine, existent dans l'ovaire un ou plusieurs lipoïdes toxiques, ou bien par les moyens employés, on ne peut séparer des lipoïdes ovariens la totalité des substances toxiques et une partie reste fixée sur ces lipoïdes pour constituer des complexes très actifs.

Il existe des variations de la lipoïdémie en rapport avec le cycle menstruel. — Il résulte de toutes ces données et de celles du précédent chapitre concernant l'action hyperémiant des lipoïdes ovariens que les granulations de lipoïdes des cellules ovariennes jouent un rôle notable dans le fonctionnement de ces cellules. Ces lipoïdes sont ou bien appelés de l'organisme à l'ovaire pour y constituer les complexes, ou bien créés synthétiquement sur place et on sait que, pour MM. Chauffard, Grigaut et Laroche, le corps jaune est un organe producteur de cholestérine.

J'ai voulu rechercher s'il y avait un rapport entre cette fonction et la teneur du sang en lipoïdes. J'ai d'abord essayé de déterminer s'il y avait des variations de la lécithinémie au cours du cycle menstruel. Pour cela, j'ai pratiqué chaque semaine pendant deux mois la réaction d'activation du venin de cobra avec le sérum de trois femmes normales. Les résultats ont été chaque fois notés tels quels et je ne les ai relus et interprétés qu'après la fin de toutes les expériences.

On sait que la lécithine du sérum active le venin de cobra et lui permet d'hémolyser des globules rouges lavés. En réalité, Delezenne a montré qu'il n'y avait pas activation du venin, mais décomposition de la lécithine et que, parmi les produits de décomposition, existe une substance hémolytique. Il n'en reste pas moins vrai que l'hémolyse est proportionnelle à la teneur du sérum en lécithine : MM. Klippel, M. P. Weill et A. Lévy Darras se sont servis de ce moyen pour apprécier le taux de la lécithinémie, dans certaines affections mentales. J'ai suivi la technique que ces auteurs ont employée et qu'ils indiquent ainsi : « Mettre dans un tube à essai 0 c. c. 5 du sérum à étudier, préalablement privé de son alexine par une heure de chauffage à 58°; ajouter 0 c. c. 5 d'une solution à 1 pour 5.000 de venin de cobra dans l'eau

physiologique et 0 c. c. 5 d'une émulsion à 5 0/0 d'hématies de lapins privés de leur sérum par trois lavages à l'eau salée à 8 0/00 et trois centrifugations successives; amener le contenu du tube à 3 c. c. par adjonction de la quantité nécessaire de sérum physiologique; abandonner le tube à la température du laboratoire. »

Nous avons préparé pour chaque sujet trois tubes avec 0 c. c. 1, 0 c. c. 3 et 0 c. c. 5 de sérum. MM. Klippel, Weill et Lévy lisaient les résultats au bout de deux heures et de 24 heures et tiraient de la rapidité et de l'hémolyse des données intéressantes pour le diagnostic. J'ai dû procéder différemment parce que mes sérums contenaient moins de lécithine que les leurs et parce que mon étude comportait pour une même femme plusieurs examens difficilement comparables.

Lorsque j'ai commencé mes recherches, j'ai espéré pouvoir mesurer le degré de l'activation par le temps nécessaire à l'hémolyse complète, or je n'ai que rarement obtenu l'hémolyse complète : et j'ai dû, lorsque j'ai relu mes protocoles, à la fin de toutes ces expériences, me contenter des résultats que je lisais. N'ayant pas noté la coloration au moyen d'une échelle, il ne m'est resté qu'un seul renseignement, c'est le fait que les tubes de telle femme étaient plus colorés que ceux de telle autre. Ce renseignement n'a même pas été écrit toutes les fois.

Le 31 janvier, le sérum de Gi... qui est au treizième jour d'une période menstruelle courte (23 jours) est moins activant que celui de Pi... qui est au vingt-septième jour d'une période longue (34 jours) et plus activant que celui de Sa... qui est au septième jour d'une période courte (21 jours) et que celui d'une nourrice que j'examinais ce jour-là.

Le 21 février, le sérum de Sa... au huitième jour d'une période de vingt-sept jours, est plus activant que celui de Gi... (11e jour d'une période de 29) et que celui de Pi... (15e jour d'une période de 33).

Le 7 mars, le sérum de Gi... (27e jour d'une période de 29) et celui de Sa... (24e jour d'une période de 27) sont beaucoup plus activants que celui de Pi... (31e jour d'une période de 33).

Je ne peux déduire de ces faits aucun chiffre en ce qui concerne la lécithinémie.

Dans leurs recherches, MM. Klippel, Weill et Lévy ont rejeté systématiquement le résultat d'un certain nombre d'expériences. « Il va sans dire que l'hémolyse doit apparaître plus précocement dans le tube où il y a le plus de sérum : un résul-

tat contraire, ne pouvant être lié qu'à une faute de technique, impliquerait à lui seul la non-valeur de l'expérience ». Or il m'est arrivé dans des expériences que j'avais tout lieu de croire bien conduites d'observer une hémolyse maxima (en couleur du moins) dans les tubes qui contenaient la plus petite quantité de sérum. J'ai été amené à me demander s'il ne fallait pas voir là, au lieu d'une faute technique, l'effet d'une substance agissant comme empêchante du venin de cobra (la cholestérine agit de la sorte). J'ai supposé que dans les trois tubes le venin trouvait assez de lécithine pour fabriquer la toxo-lécithide et que l'inversion de la réaction était due à ce que les tubes les plus pauvres en sérum étaient aussi les plus pauvres en substance antihémolytique.

Observation Gi... Première période : durée 23 jours; le 13e jour, réaction normale; le 20e jour réaction inversée. Deuxième période : durée 29 jours, le 4e jour, réaction inversée; le 11e jour, réaction inversée; le 18e jour, réaction normale; le 25e jour, réaction normale ou peut-être égalité entre les trois tubes.

Observation Pi... Première période : durée 34 jours. Le 27e jour, la réaction normale. Deuxième période : durée 33 jours; le 1er jour, réaction inversée; le 14e jour, réaction inversée; le 21e jour et le 28e jour, réaction normale.

Observation Sa... — Première période : durée 21 jours; le 8e jour, réaction normale. Deuxième période : durée 27 jours; le 1er jour, réaction inversée, le 7e, le 14e et le 21e jour, réaction normale.

Les données, ainsi recueillies, peuvent se ramener à trois : à la fin d'une période courte, la réaction est inversée; à la fin d'une période anormalement longue, il existe une réaction normale; dans les deux seuls cas où l'examen fut fait le premier jour des règles, la réaction était inversée. La réaction inversée fut également trouvée chez la femme D... qui était venue consulter pour ménorrhagies remontant à trois ans. La réaction était normale chez une nourrice.

Ces résultats semblent montrer que les retards sont liés à la diminution d'une substance agissant comme la cholestérine et que cette substance existe dans le sérum le premier jour des règles.

J'ai ainsi été amené à rechercher s'il existe une action empêchante du sérum non chauffé sur le venin agissant sur des globules non lavés. J'ai examiné le sérum des femmes pendant une période qui a duré 29 jours pour Gi... 33 pour Pi... et 27 pour Sa...

et qui s'est terminée pour les deux premières le 10 mars et pour la troisième le lendemain. Je résume les résultats obtenus par le tableau suivant : une action forte indique une teneur abondante d'un corps agissant comme la cholestérine.

	21 février	27 février	7 mars
Gi..	moyenne	faible	moyenne
Pi..	forte	moyenne	faible
Sa..	faible	forte	forte

Ces appréciations (faible, forte, moyenne) n'ont qu'une valeur relative puisqu'elles ne s'appliquent qu'à une séance et qu'on ne peut comparer les résultats du 21 au 27 février, d'une séance à l'autre; il n'en reste pas moins que la femme Sa..., par exemple, dont la période est la plus courte, a d'abord la plus faible teneur en substance empêchante, puis la plus forte.

J'ai obtenu des résultats identiques avec du sérum chauffé.

Lorsque ces expériences furent à peu près terminées, et avant d'en avoir formulé les résultats, j'ai eu connaissance d'un très important mémoire de Neumann et Hermann sur la lipoïdémie de la grossesse et du cycle menstruel.

Ces auteurs font un extrait alcoolique de sang défibriné et le traitement d'une part par l'eau, l'alcool chlorhydrique, l'alcool concentré, l'acide sulfurique et d'autre part par le chlorure de platine. Le premier groupe de réactif donne un trouble qui traduit la présence d'éthers de la cholestérine, pendant que le chlorure de platine précipite les phosphatides, cette réaction étant retardée si les phosphatides sont unis à la cholestérine. Chez les femmes non enceintes, on décèle ainsi une diminution légère de la cholestérine pendant l'écoulement menstruel.

Neumann et Hermann ont également pratiqué la réaction de Salkowski (1 c.c. de sérum, 10 c.c. d'acide sulfurique concentré et 10 c.c. de chloroforme) sur le sérum. Suivant que la coloration est jaune serin, jaune sombre ou rouge pourpre, ils ont évalué la quantité moins ou plus grande de cholestérine. Les données de ce deuxième procédé sont identiques à celles du premier.

Le sérum prélevé au cours d'une grossesse normale présente de la lipoïdémie et surtout de la cholestérinémie de même que le sang des aménorrhéiques (1), des femmes castrées récemment, des femmes irradiées. La cholestérinémie diminue chez la chienne

(1) Zoeppritz a trouvé la lipoïdémie augmentée 4 fois sur 5 chez les aménorrhéiques, en se servant des procédés de Neumann et Hermann; et c'est seulement dans ces cas que réussit l'opothérapie ovarienne (XV^e^ congrès de la Société allemande de gynécologie, Halle, mai 1913).

au moment du rut et chez la femme sous l'influence des extraits de corps jaunes.

J'ai essayé comparativement la réaction de Salkowski-Neumann-Hermann chez les trois femmes dont j'étudiais le sérum. Le 7 mars Gi (qui est au 27e jour d'une période de 29) a une réaction moyenne, Pi (31e jour d'une période de 33) a une réaction faible, et Sa (24e jour d'une période de 27) a une réaction forte, indiquant une teneur plus grande en cholestérine.

Tous mes résultats tendent à montrer que la cholestérinémie favorise la menstruation davantage que la lécithinémie (1). J'ai indiqué, d'autre part, que la cholestérinémie injectée avec des extraits ovariens inactifs déterminait une hypérémie utérine considérable.

Ces variations de la lipoïdémie en rapport avec la fonction génitale ont été vues par plusieurs auteurs. Bohn (cité par Mlle de Jong) a remarqué que l'huile chromophore, qui imbibe tout le corps du saumon, quitte la chair au moment de la maturation ovulaire et s'accumule dans les ovaires.

Smith a montré que chez l'Inachus les caractères sexuels secondaires étaient en rapport avec la teneur du sang en graisses.

Lambert, se fondant sur la présence de granulations de lécithine dans l'ovaire, se demande s'il n'y a pas lieu de rapprocher la diminution d'excrétion d'acide phosphorique consécutive à l'ingestion de lécithine et celle qu'on observe à la suite de l'ablation des ovaires. « On pourrait concevoir la glande ovarique comme associant sa sécrétion interne à sa fonction externe. Elle enlèverait peut-être normalement à l'organisme une certaine quantité de lécithines (utilisées pour la formation de l'œuf) qui, après castration, s'accumulerait. » Dans la seule expérience menée à terme par cet auteur l'excrétion phosphatée n'a d'ailleurs pas été diminuée chez l'animal opéré et a même été plus considérable que chez le témoin.

Ovogénèse, Ovulation et Menstruation (la marche à l'étoile). — Nous avons vu que l'ovule attire à lui un certain nombre de substances toxiques hétérogènes (Metchnikoff) et autogènes (Phi-

(1) Les rapports de la lipoïdémie et de la menstruation, quel que soit le primum movens, expliquent peut-être ce fait clinique signalé par Cullen : « Quand les règles sont supprimées l'hiver, tous nos efforts sont en général inutiles jusqu'au commencement de l'été. » (Cullen, *Eléments de médecine pratique*, tome II, p. 142, trad. Bosquillon, 1787.) Or j'ai déjà indiqué le rôle de la lécithine dans l'hibernation et j'ai émis l'hypothèse que certains malaises hibernaux dans l'espèce humaine lui sont imputables.

La coexistence de l'hypersomnie et de l'aménorrhée est d'ailleurs un fait clinique que j'ai observé à plusieurs reprises.

salix). Certaines de ces substances sont vraisemblablement utilisées pour le développement de l'ovule. Nous n'avons que peu de données sur leur provenance; nous savons par exemple que les produits sexuels de la grenouille tirent leurs matériaux du tissu musculaire (Gaule); et que les organes génitaux du saumon du Rhin se développent également aux dépens de la musculature (Miescher).

Quant à la nature de ces substances, nous ne pouvons faire que des suppositions. Pour Keiffer, l'appareil génital n'est pas le dépositaire exclusif de la fonction sexuelle, mais tous les tissus interviennent dans la succession des phénomènes dont la fécondation est la raison d'être. Tous ont des sécrétions spécifiques et une sécrétion génésique dont les excrétas s'éliminent par la menstruation ou chez le mâle par la prostate. Il s'agit vraisemblablement de substances très actives sous un petit volume. Schaumann a montré dernièrement qu'une alimentation, pour être suffisante, ne doit pas seulement contenir une quantité donnée d'albuminoïdes, d'hydrates de carbone, etc, mais encore certains éléments, ou certains groupements moléculaires. En particulier, il a signalé le rôle d'une base azotée, la vitamine. Or tous les éléments de ce genre sont particulièrement abondants dans le péricarpe, les testicules, les ovules. Ils y sont à l'état de complexes et, en particulier, ils sont unis à des corps phosphorés. Aucune expérience, aucune recherche qualitative ou quantitative ne me permet de dire ou même de supposer que des quantités notables de vitamines soient utilisées pour la maturation de l'ovule ou éliminées par la voie menstruelle. Mais on est en droit de supposer qu'il peut en être ainsi pour d'autres éléments de même ordre.

Il y a, d'autre part, dans le règne végétal, des exemples de substances spécialisées pour assurer le développement du germen. Albo, dans une étude sur la signification physiologique des alcaloïdes, portant en particulier sur la solanine, montre que, durant la germination des graines et des tubercules des solanacées, la solanine est entièrement utilisée pour la nutrition du bourgeon. La régénération de l'alcaloïde consommé ainsi a lieu aussitôt que le processus d'assimilation du carbone est rétabli d'une manière normale et précisément lorsque s'établit s'élaboration des matériaux de réserve. L'alcaloïde est une réserve nutritive qui a un volume assez faible pour être utilisé par les cellules reproductives.

Dans le règne végétal encore, nous voyons la reproduction

se faire aux dépens des tissus nobles. Owsinsky fait remarquer que la formation de la fleur ou du fruit entraîne souvent la mort de la plante. Aussi la plante qui se trouve dans de bonnes conditions emploie ses réserves nutritives au mieux des intérêts de son soma, et c'est seulement si elle souffre qu'elle produira des graines nombreuses, parce que c'est pour elle le seul moyen d'aller habiter ailleurs.

La graine, l'ovule sont donc le foyer vers lequel convergent toutes les richesses de l'organisme; ils s'en saturent tant et si bien qu'ils en deviennent indésirables et sont expulsés. Je me suis demandé en effet si l'affinité de l'ovule pour les substances actives n'était pas la cause de la ponte ovulaire. Il est possible que, sous l'influence de cet enrichissement cellulaire, il se forme des diastases qui déterminent la chute de l'ovule. Cette conception trouve un argument dans les très intéressantes constatations histologiques de Delle Chiaje. Cet auteur a étudié les lésions que déterminent certaines des substances toxiques qui se fixent sur l'appareil folliculaire dans le phénomène de Metchnikoff. Il a vu que la partie la plus vulnérable de l'œuf est l'ovule; et que la dégénérescence des cellules de la granuleuse commence par le centre : les colorants nucléaires et cytoplasmiques ne mordent pas sur ces cellules juxta-ovulaires comme si un ferment ovulaire, mis en liberté, les avait digérés.

Pendant ce temps, des lipoïdes se sont accumulés sur tout l'épithélium génital, sans doute pour intervenir dans les phénomènes de la nidation. Ils fixent sans doute en même temps leurs parts de substances actives et celles-ci sont éliminées par l'hémorragie menstruelle si la nidation n'a pas lieu. Le sang menstruel n'est donc pas la nourriture du fœtus, comme disait Aristote, mais il assure l'élimination des réserves préparées pour les premiers stades de son développement (1).

Je ne sais pas, au surplus, si les substances utiles au développement de l'œuf et éliminées par la menstruation sont toxiques et je ne crois pas qu'il faille forcément voir dans la menstruation une fonction dont la cause finale serait une désintoxication. Il est très possible que l'hémorragie cataméniale soit due à l'arrêt du travail de la pré-nidation. Mais je pense que certaines substances toxiques banales peuvent emprunter cette voie acces-

(1) La nutrition influe beaucoup sur la menstruation. Une alimentation trop riche ou une combustion pas assez active détermine une hyperproduction de produits azotés qui sont sans doute en partie éliminés par la menstruation profuse qu'on observe dans certains cas; il s'agit de véritables ménorrhagies toxi-alimentaires.

soire d'[illegible]mination, véritable émonctoire vicariant pour elles, parce que le[illegible] constitution physico-chimique est sans doute voisine de celle de[illegible] produits génésiques menstruels, que ceux-ci soient toxiques ou [illegible].

INDICATION DES [illegible]VAUX CITÉS

Albo. — Sur la signification physiologique de[illegible] *italiennes de biologie*, 1900, tome XXXIII, p. 7[illegible]loïdes végétaux. *Archives*

Busquet et Pachon. — Choline et ovaire. *C. R.* [illegible] tome LXVIII, p. 223. *Soc. de biol.*, 1910,

Caliri. — Cité par Delle Chiaje.

Ciaccio. — Les lipoïdes intracellulaires. *Biologie médicale*, 191[illegible]

Delle Chiaje. — Recherches sur les cytotoxines ovariennes. [illegible]6 *et de chir. abd.*, 1er avril 1911, p. 345.

Eisenstein et Hollos. — *Centralbl. für Gynaek.*, 1908, nº 44, p. 144. *gyn.*

Fedoroff. — *Soc. des méd. russes de Varsovie*, séance du 24 mai 1897, in *Vra* 1897, p. 793.

Fellner. — *Zentralbl. für Physiologie*, 1909, tome XXIII, p. 347.

Ferré et Bestion. — 4e Congrès français de médecine interne (Montpellier, 1898).

Flandin. — Pathogénie de la lithiase biliaire. 1912, p. 175.

Galippe. — Contribution à l'étude de la valeur nutritive et thérapeutique de la laitance et des œufs de poisson. 1906.

Gautrelet. — *Soc. de biol.*, 29 juillet 1910 et 8 novembre, p. 201 et 445.

Gley et Champy. — *Soc. de biol.*, 1911, tome II, p. 409 : action des extraits d'ovaire sur la pression artérielle; et p. 447 : action des extraits de corps jaune.

Gley. — La théorie des sécrétions int. *Rev. de méd.*, 10 mars 1914, p. 208.

Hollande. — *Archives d'anatomie microscopique*, tome XIII, nº du 30 juin 1911, p. 171.

Gaule. — *Journ. de phys. et de path. gén.*, 15 mars 1901, p. 301.

De Jong. — Étude anatomo-clinique de l'ovaire chez la femme. (Thèse de Paris, avril 1914.)

Keiffer. — Essai de physiologie sexuelle générale. *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 janvier 1897, p. 22.

Klippel, Weill et Lévy Darras. — *Annales médico-psychologiques*, avril 1913.

Lambert, Ancel et Bouin. — *Académie des sciences*, 2 janvier 1912.

Lambert. — Sur l'action des extraits du corps jaune de l'ovaire. *Soc. de biol.*, 1907, tome LXII, p. 18.

Lévy (Robert). — *Académie des sciences*, 8 janvier 1912.

Livon (J.). — *Soc. de biol.*, 16 mars 1909, tome LXVI, p. 549.

Livon (Ch.). — Sécrétion interne des glandes hypos. *Soc. de biol.*, 29 janvier 1898, p. 135.

Loisel. — *Soc. de biol.*, 19 mars 1904, p. 504; 28 mai 1904, p. 883; 9 juillet, p. 77; 16 juillet 1904, p. 133 et 14 nov. 1903, p. 1329.

Loeb (L.). — *Centralbl. für Physiol.*, 1909, tome XXIII, p. 73.

Matchinski. — De l'atrophie des ovules dans les ovaires des mammifères. *Annales de l'Inst. Pasteur*, mars 1900, p. 113.

Miura et Takesaki. — *Arch. für Pathol. anat. und Physiologie*, 1890, tome CXXII.

Mulon. — *Soc. de biol.*, 19 janvier 1910, p. 423; 1909, tome I, p., 535; 12 novembre 1910; 19 novembre 1910, p. 423.

Neumann et Hermann. — Biologische Studien über die weibliche Keimdrüse. *Wiener Klin. Wochenschrift*, 2 mars 1911, p. 411.

Okintschitz. — *C. R.* in *Rev. de gyn. et chir. abd.*, 1910, p. 616.

Opocher. — Cité par Delle Chiaje.

Owsinsky. — *C. R.* in *La Nouvelle Revue*, 15 mars 1908.

PATTA. — Contribution clinique et expérimentale à l'étude de l'action des extraits d'ovaire sur la fonction circulatoire. *Arch. ital. de biol.*, tome XLVIII, p. 190.

PHISALIX. — *Le Progrès médical*, 9 avril 1901.

ROGER. — *Presse médicale*, 1911, nº 71, p. 713.

SCHAUMANN. — Les états pathologiques se rattachant à des insuffisances alimentaires. *Rapport au XVII^e Congrès de méd., Londres*, 1913.

SCHICKELE. — *Bioch. Zeitschr.*, 1912, nºs 3 et 4.

SMITH. — Cité par CAULLERY. Les problèmes de la sexualité, 1913, p. 103.

TAHARI. — Sur le poison tétrodontique. *Bioch. Zeitschr.*, 1911, vol. XXX, p. 255.

TAKAHASHI et INOKO. — Experimentale Untersuchungen über das Fugugift. *Arch. für exper. Pathologie und Pharmakologie*, 1889, p. 401.

ULESKO-STROGANOVA. — *Soc. d'obst. et de gyn. de Saint-Pétersbourg*, 16 février 1906. (*C. R.* in *... de gyn. et de chir. abd.*, 1907, p. 712.)

VIGNES. — Influen... lécithine et de la cholestérine sur la toxicité des œufs et des ... *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1914.

VILLEMIN. — ... rps jaune considéré comme glande à sécrétion interne. Paris, ...iez Doin.

WILCZ... — Cité in *Semaine médicale*, 1909, nº 14, p. 165.

CONCLUSIONS

L'hémorragie menstruelle détermine des modifications biologiques qui semblent liées à une modification humorale plus qu'à la quantité de sang perdu.

Elle est précédée de manifestations locales et générales, parfois légères mais constantes, qui lui donnent l'aspect d'un phénomène critique.

Le cycle anatomique de la menstruation est en général donné par rapport au cycle de l'ovulation. La périodicité de la menstruation est donc liée à la périodicité de l'ovulation ; l'ovulation est sous la dépendance d'une autorégulation ovarienne ; c'est ainsi que la destruction d'un élément, le corps jaune, est suivie de la maturation d'un élément, le follicule. Il est difficile de dire s'il y a un élément anatomique qui, à lui seul, détermine la menstruation.

La castration utéro-ovarienne détermine des troubles dont l'importance est très variable et qui sont liés à la suppression de la fonction menstruelle et non pas à la suppression de la sécrétion interne ovarique, ainsi que le prouve l'étude des greffes ovariennes : ces troubles, qui persistent en cas de greffe ovarienne après hystérectomie, disparaissent du jour au lendemain quand, après une greffe ovarienne avec conservation utérine, les règles se rétablissent. Ils reparaissent si la greffe s'atrophie ou est extirpée. Dans un certain nombre d'autres cas cliniques d'aménorrhée, tout se passe également comme si la menstruation était un exutoire, par lequel s'éliminent des molécules empêchées, de par leur état physico-chimique, d'emprunter la voie des autres émonctoires.

La gestation s'accompagne d'aménorrhée d'une façon constante et il n'est pas irrationnel de supposer que la menstruation assure l'élimination de réserves nutritives, spécialisées pour assurer les premiers stades du développement de l'embryon.

L'excitation mécanique, inflammatoire ou néoplasique de l'ovaire peut déterminer une hyperémie utérine, qu'on interprète comme le résultat d'une hyperovarie.

Les extraits ovariens solubles dans l'eau ne peuvent réaliser expérimentalement cette hyperémie, mais on peut l'obtenir au moyen de lipoïdes ovariens et spécialement de phosphatides. Or les autres phosphatides de l'organisme n'ont pas cette action hyperémiante vis-à-vis de l'utérus et on peut même supposer qu'il sont une action contraire. Il faudrait donc en conclure que les phosphatides de l'ovaire fixent une quantité d'un principe ovarien hyperémiant plus grande que celle qu'ils neutralisent. Par ailleurs, d'autres lipoïdes ont cet effet hyperémiant, par exemple la cholestérine du cerveau.

Le tissu ovarien est toxique; d'autre part, il a une grande affinité pour certaines substances toxiques autogènes et hétérogènes. Cette fixation se fait par l'intermédiaire des lipoïdes qu'il contient. Il semble qu'elle soit en rapport avec des variations mensuelles de la lipoïdémie; elle se produit sans doute d'une façon élective pour certaines substances qui ont un rôle fonctionnel.

Ces substances sont inconnues, on peut les comparer sans que cela préjuge en rien de leur nature, à certains alcaloïdes : comme eux, elles sont actives sous un petit volume et peuvent ainsi être utilisées pour la maturation de l'ovule, de même qu'ils sont utilisés pour la maturation des graines.

Il est possible que l'affinité de l'ovule pour ces substances détermine des processus fermentaires qui expliqueraient la ponte.

Il est vraisemblable que la menstruation assure l'élimination de produits fixés sur tout l'épithélium génital en vue des premiers stades de la nidation, et accessoirement de certains produits toxiques.

On pourrait alors, en comparant la menstruation à un avortement, ainsi que l'a proposé M. Pinard, dire qu'il s'agit non seulement d'un avortement ovulaire, mais encore d'un avortement chimique.

Vu : le Président de la thèse,

PINARD

Vu : le Doyen,

LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer,
le Vice-Recteur de l'Académie,

L. LIARD

Sceaux. — Imprimerie Charaire.